



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I775154 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：109132969

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07D209/20 (2006.01)

A61K31/405 (2006.01)

A61P27/02 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/23 美國

62/904,339

(71)申請人：美商格利麥迪克斯治療公司 (美國) GALIMEDIX THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：雷帕西 喬茲塞夫 REPASI, JOZSEF (HU)；史薩柏 安卓司 SZABO, ANDRAS
(HU)；亨里奇 馬可斯 HENRICH, MARKUS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

EP 2595625B1

期刊 Parsons CG, et al. "MRZ-99030- A novel modulator of Ab aggregation: I-Mechanism of action (MoA) underlying the potential neuroprotective treatment of Alzheimer's disease, glaucoma and age-related macular degeneration (AMD)"Neuropharmacology2015 ;92 : 158 -169

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：50 項 圖式數：16 共 80 頁

(54)名稱

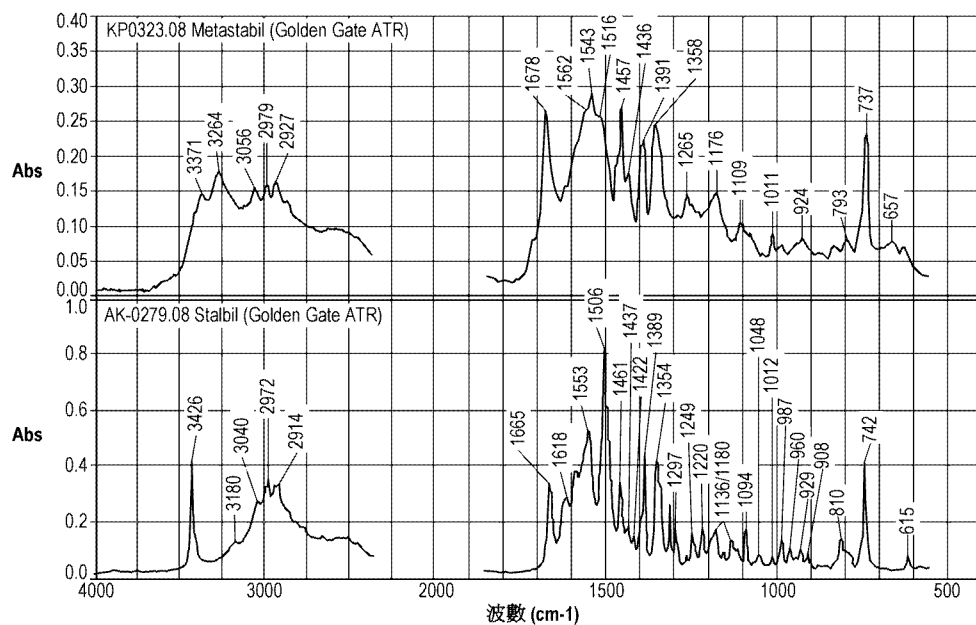
(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙醯基氨基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型及其用途

(57)摘要

本發明係關於一種化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吲哚-3-基)丙醯基氨基]-2 甲基丙酸之新穎多晶型；一種用於製得該化合物之新穎多晶型之方法；及其用於製得該化合物之其他多晶型之用途。

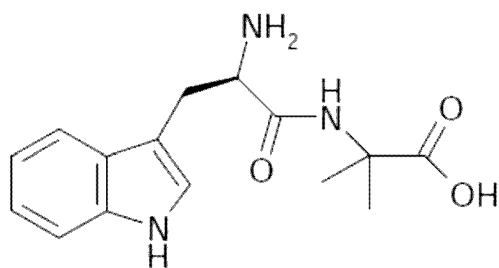
This invention relates to a novel polymorph form of compound (R)-2-[2-amino-3-(indol-3-yl) propionylamino]-2-methylpropionic acid, a process for making the novel polymorph form of the compound, and uses thereof for making other polymorph forms of the compound.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(式I)



I775154

【發明摘要】

【中文發明名稱】

(*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型
及其用途

【英文發明名稱】

NOVEL POLYMORPH FORM OF (*R*)-2-[2-AMINO-3-(INDOL-3-YL)PROPIONYLAMINO]-2-METHYLPROPIONIC ACID AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於一種化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型；一種用於製得該化合物之新穎多晶型之方法；及其用於製得該化合物之其他多晶型之用途。

【英文】

This invention relates to a novel polymorph form of compound (*R*)-2-[2-amino-3-(indol-3-yl)propionylamino]-2-methylpropionic acid, a process for making the novel polymorph form of the compound, and uses thereof for making other polymorph forms of the compound.

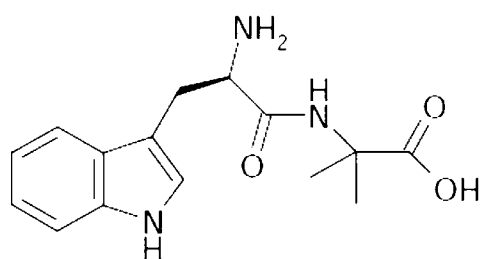
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(式I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

(*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型及其用途

【英文發明名稱】

NOVEL POLYMORPH FORM OF (*R*)-2-[2-AMINO-3-(INDOL-3-YL)PROPIONYLAMINO]-2-METHYLPROPIONIC ACID AND USES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型；一種用於製得該化合物之新穎多晶型之方法；及其用於製得該化合物之其他多晶型之用途。

【先前技術】

【0002】 青光眼及年齡相關性黃斑變性(AMD)為全世界進行性視力喪失及失明之主要原因，其中各疾病之發病率及流行率隨著年齡增長而顯著增加。如同阿茲海默症(AD)一樣，兩種病狀均具有較強的年齡相關性發病率，且在青光眼及AMD患者之眼部中可見的慢性神經退化性變化與AD患者之大腦的特徵變化類似。AMD及青光眼有一個共同的聯繫，即毒性澱粉樣蛋白 β (A β)寡聚物之存在與疾病進展相關。

【0003】 (*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸為含有D-色胺酸及2-胺基-2-甲基丙酸之二肽，其充當A β 聚集之調節劑，防止形成毒性寡聚物及纖維狀物種，同時促進聚集成無毒反正常路徑(off pathway)。當前，(*R*)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸正

處於用於局部治療青光眼及乾性年齡相關性黃斑變性(AMD)之臨床開發中。

【0004】 與澱粉樣蛋白- β ($A\beta$)相關之疾病及病狀包括其中神經元及非神經元細胞功能受毒性 $A\beta$ 寡聚物之存在影響的疾病及病狀，該等毒性 $A\beta$ 寡聚物係由摺疊異常之 $A\beta$ 單體聚集形成。 $A\beta$ 相關之疾病及病狀包括眼及神經疾病及病狀，例如但不限於阿茲海默症(AD)、青光眼及年齡相關性視網膜黃斑變性。

【0005】 AD為癡呆之最常見形式且其發病率正在全球以驚人之速率增加。AD之病理生理學特徵在於涉及早期突觸毒性(synaptotoxicity)之慢性、進行性神經退化。AD之最明顯的病理性特徵中之一者為所沈積之 $A\beta$ 在腦中之聚集。儘管正常 $A\beta$ 對適當神經功能而言係至關重要的，但 $A\beta$ 之摺疊異常形式通常與 $A\beta$ 之過量產生相關且被認為係早期突觸病變之基礎。因此，在不損害正常 $A\beta$ 功能的同時，毒性 $A\beta$ 寡聚物在大腦中之降低可能為改善或逆轉AD相關功能障礙及神經退化之有前景的治療策略。

【0006】 研究已顯示，青光眼在美國為失明之第二主要原因且為神經退化性疾病，其中有越來越多的證據顯示 $A\beta$ 毒性在其致病機制中起重要作用。青光眼之病理性相關物為視網膜神經節細胞(RGC)及其形成視神經之軸突之進行性退化。青光眼之分類包括以下不同類型：原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、類固醇誘發之青光眼、外傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群、繼發性閉角青光眼、新生血管性青光眼、眼色素層炎及青光眼及其他未進一步指明之眼部病變。近來，已發現 $A\beta$ 與垂死視網膜神經節細胞共定位。動物研究亦證明可溶性 $A\beta_{1-42}$ 寡聚物，具體而言，對視網膜神經節細胞而言為極有效之毒素。因此，如同

AD一樣， $A\beta$ 毒性被認為在青光眼及其相關病狀中起關鍵作用。

【0007】 類似地，乾性年齡相關性視網膜黃斑變性(乾性AMD)為涉及視網膜病變之病狀，該病狀亦與 $A\beta$ 毒性在視網膜色素上皮及感光器中之出現密切相關，且其導致進行性視力喪失，從而最終導致失明。

【0008】 $A\beta$ 毒性相關疾病之治療在許多情況下可能需要終身治療。因此，任何治療中所用之化合物的純度為關鍵問題，因為使用含有未明確表徵之雜質的化合物給藥會導致數十年之累積劑量，且帶來未知風險。該問題對於經口給藥而言尤其成立，該經口給藥由於較高劑量，將導致絕對雜質暴露量大大增加。

【0009】 對於使用超純化合物治療與 $A\beta$ 毒性相關之疾病(包括 $A\beta$ 相關神經退化性疾病，例如但不限於乾性AMD、青光眼及AD)的方法存在顯著未滿足的醫療需求，因為使用超純化合物給藥可使個體對於數十年所投與之累積劑量內存在的毒性雜質之累積暴露量降低。該醫療需求對於經口給藥而言尤其成立，該經口給藥由於較高劑量，將導致絕對雜質暴露量大大增加。

【發明內容】

【0010】 本發明提供一種化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型，其係藉由在 $5.87(15.067)$ 、 $11.91(7.432)$ 、 $17.99(4.931)$ 、 $30.35(2.945)$ 之 2θ (d 值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II，其係藉由具有斜方晶體系統及 $P\ 2_1\ 2_1\ 2_1$ 之空間群的單晶X射線繞射圖來表徵。在一些實施例中，該斜方晶體

系統之維度為 $a=6.1316(2)\text{\AA}$ ； $b=9.1342(2)\text{\AA}$ ；且 $c=25.9213(7)\text{\AA}$ 。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供一種用於製備本發明之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II的方法，其包含(a)將化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸與HCl水溶液混合以提供該化合物之溶液；(b)將該溶液冷卻至約 0°C - 5°C ，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；(c)在約 0°C - 5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及(d)分離所得沈澱物，得到該化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供藉由如本文所描述之方法所製備之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II。

【0014】 本發明提供一種用於製備化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I的方法，該超純型I係藉由在 $6.75(13.095)$ 、 $10.19(8.678)$ 、 $11.76(7.524)$ 、 $13.56(6.531)$ 、 $17.68(5.017)$ 、 $18.63(4.764)$ 、 $20.15(4.407)$ 、 $22.08(4.026)$ 之 2θ (d值 $\text{\AA}$)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該化合物之超純型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a) 將該化合物之型II與水混合以製備該化合物之型II的溶液；

(b) 將該型II之溶液加熱至約 30°C - 35°C 且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(c) 分離且洗滌該沈澱物，得到化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I。

【0015】 本發明進一步提供一種用於製備超純型I之方法，該超純型I係藉由在 $6.75(13.095)$ 、 $10.19(8.678)$ 、 $11.76(7.524)$ 、 $13.56(6.531)$ 、

17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 $^{\circ}2\theta$ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該超純型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a)將化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸與HCl水溶液混合以提供該化合物之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約 5°C - 10°C ，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約 0°C - 5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；

(d)分離所得沈澱物，獲得該化合物之型II；

(e)將步驟(d)之該型II與水混合以製備該型II之溶液；

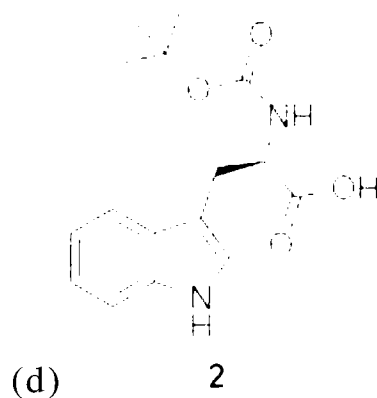
(f)將步驟(e)之該型II之該溶液加熱至約 30°C - 35°C 且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(g)分離且洗滌該沈澱物，得到超純型I；其中視情況重複該洗滌步驟兩次或三次；以及

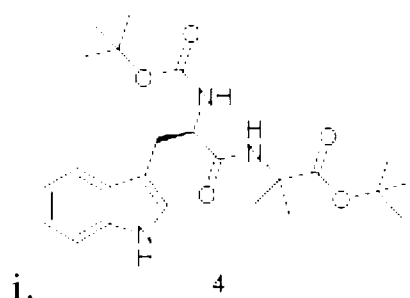
(h)視情況重複步驟(a)至(g)。

【0016】 在一些實施例中，步驟(a)之該化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸係藉由包含以下之步驟製備：

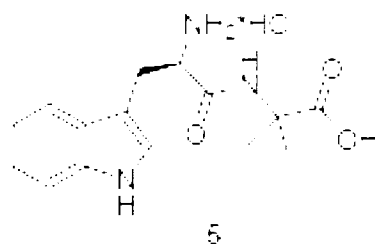
(a) 在 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMTMM)之存在下使化合物(2)



與2-胺基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b)用氯化氫氣體自化合物(4)移除Boc基團，得到化合物(5)；以及



(c)提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸。

【0017】 本發明進一步提供藉由如本文所描述之方法所製備之(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I。

【0018】 本發明亦提供純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%之(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I。

【0019】 本發明進一步提供一種組合物，其包含如藉由本文所描述之方法所製備之超純型I及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

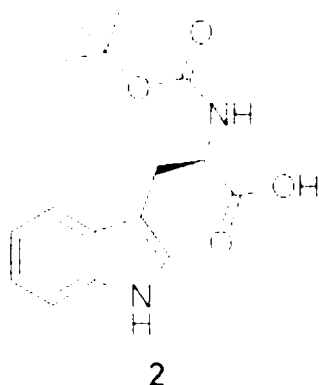
【0020】 本發明進一步提供一種配製物，其包含超純型I、 α -羥丙基倍他環糊精(hydroxypropylbetadex)、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及 α -羥丙甲纖維素。

【0021】 本發明進一步提供一種組合物，其包含如藉由本文所描述之本發明方法所製備之型II及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

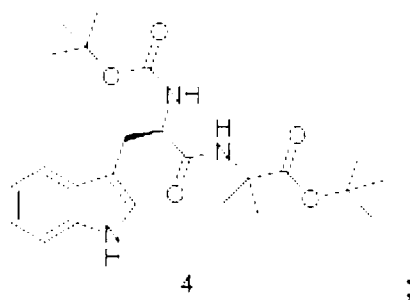
【0022】 本發明進一步提供一種配製物，其包含如藉由本文所描述之本發明方法所製備之型II、 α -羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及 α -羥丙甲纖維素。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供一種用於製備如技術方案1之(R)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II的方法，其包含

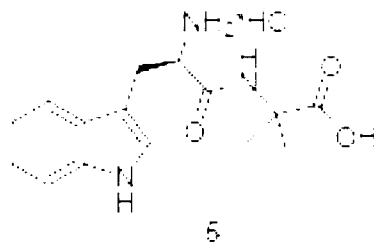
(a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMTMM)之存在下使化合物(2)



與2-胺基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b)用氯化氫氣體自化合物(4)移除Boc基團，得到化合物(5)；



(c)提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到沈澱物；

(d)將來自步驟(c)之該沈澱物與HCl水溶液混合以提供溶液；

(e)將步驟(d)之該溶液冷卻至約0°C -5°C，之後用20% NaOH水溶液將該溶液之pH調節至約5.6

(f)在約0°C -5°C下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及

(g)分離所得沈澱物，得到化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供一種純化化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之粗型I (穩定形式)的方法，其包含

(a)將該化合物之粗型I與HCl水溶液混合以提供該化合物之粗型I之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約5°C -10°C，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約0°C -5°C下攪拌該溶液直至完成沈澱；(d)分離所得沈澱物，獲得化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II；(e)將步驟(d)之該化合物之型II與水混合以製備該化合物之型II之溶液；(f)將步驟(e)之型II之該溶液加熱至約30-35°C且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及(g)分離且洗滌該沈澱物，得到化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吲哚-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之純型I，其中視情況重複該洗滌步驟兩次或三次；以及(h)視情況重複步驟(a)至(g)；其中步驟(g)之該化合物之純型I之純度根據

IPC-HPLC為約99.0面積%至約99.9面積%。在一相關態樣中，經純化之該純型I化合物包含超純型I。

【0025】 在又一態樣中，本發明提供如藉由本文所揭示之本發明方法所製備之(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型I。

【0026】 本發明進一步提供純度根據IPC-HPLC為約99.0面積%至約99.9面積%之(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型I。在一相關態樣中，所提供之該型I包含超純型I。

【圖式簡單說明】

【0027】 在本說明書的結論部分處，視為本發明的主題被特別地指出且加以明確主張。然而，關於操作的組織及方法以及其對象、特徵以及優點兩方面的本發明可以藉由在與隨附圖式一起閱讀時參考以下[實施方式]來最佳地瞭解，在此等隨附圖式中：

【0028】 圖1示出GAL-101型I (下部跡線，藍色)及GAL-101型II (上部跡線，紅色)之FT-IR光譜。

【0029】 圖2示出在30-35℃下加熱15分鐘之後(綠色)及在30-35℃下再加熱60分鐘之後(棕色)，在20-25℃下所量測的GAL-101型I (藍色)及GAL-101型II (紅色)之X射線粉末繞射圖(XPRD)。

【0030】 圖3示出證明在50-60℃下經30分鐘之時段將GAL-101型II (紅色)轉變為GAL-101型I (綠色)之X射線粉末繞射圖(XPRD)。型I之參考繞射圖以藍色示出。

【0031】 圖4示出不同批次之GAL-101型I之比較XPRD。

【0032】 圖5示出GAL-101型I (黑色)及GAL-101型II (藍色)之TG分析。

【0033】圖6示出濕性GAL-101型II之轉變(動力學階段1(T=0秒)，初始型II)。

【0034】圖7示出濕性GAL-101型II之轉變(動力學階段2(T=20秒)，小晶體大多溶解)。

【0035】圖8示出濕性GAL-101型II之轉變(動力學階段3(T=60秒)，型I之晶體以液相出現)。

【0036】圖9示出濕性GAL-101型II之轉變(動力學階段4(T=80秒))。

【0037】圖10示出濕性型II之轉變(動力學階段5(T=120秒)，大多數GAL-101型II轉型為型I)。

【0038】圖11示出(起始)之乾性GAL-101型II之轉變。

【0039】圖12示出(中間階段1)之乾性GAL-101型II之轉變。

【0040】圖13示出(中間階段3)之乾性GAL-101型II之轉變。

【0041】圖14示出乾性GAL-101型II之轉變(結束)。

【0042】圖15示出GAL-101型II之單晶。

【0043】圖16示出GAL-101型II之晶體以50%機率位移表示的分子結構。對掌性中心之所示組態為(R)。

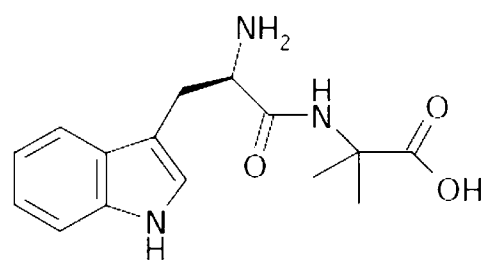
【實施方式】

【0044】在以下實施方式中，闡述眾多特定細節以便提供對本發明之透徹理解。然而，熟習此項技術者將理解，本發明亦可在無此等特定細節之情況下實踐。在其他情況下，未詳細描述熟知方法、程序及組分，以免混淆本發明。

【0045】本發明係關於一種化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯

基胺基]-2-甲基丙酸之新穎多晶型。

【0046】 化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸係由式I之結構表示



(式I)

【0047】 在一些實施例中，本發明提供化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II (GAL-101型II)，其係藉由在 5.87(15.067)、11.91(7.432)、17.99(4.931)、30.35(2.945)之 2θ (d值 Å) 角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵。在一些實施例中，本發明之 GAL-101型II展現如圖1中所示之FT-IR光譜。在一些實施例中，本發明之 GAL-101型II展現如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。

【0048】 在一實施例中，本發明之GAL-101型II展現基本上如表1中 所示之X射線粉末繞射圖：

表1

峰編號	2* θ [°]	D (hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1	5.87	15.067	5787	18
2	11.91	7.432	31402	100
3	17.99	4.931	1308	4
4	30.35	2.945	1216	4

【0049】 在另一態樣中，本發明提供化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II (GAL-101型II)，其係藉由具有斜方晶體系統及 $P2_12_12_1$ 之空間群的單晶X射線繞射圖來表徵。在一些實施例中，該斜方晶體系統之維度為 $a=6.1316(2)\text{Å}$ ； $b=9.1342(2)\text{Å}$ ；且 $c=25.9213(7)\text{Å}$ 。

【0050】 在一些實施例中，GAL-101型II展現基本上如表2中所示之單晶X射線繞射圖：

表2

晶體資料	
式	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃
晶體系統	斜方
空間群	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (第19號)
a、b、c[埃]	6.1316(2)、9.1342(2)、25.9213(7)
V[埃 ³]	1451.78(7)
Z	4
D(calc) [g/cm ³]	1.324
Mu(CuKa) [/mm]	0.769
晶體尺寸[mm]	0.03×0.08×0.20

【0051】 在一些實施例中，本發明提供化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I（穩定形式)(GAL-101型I)，其展現基本上如表3中所示之X射線粉末繞射圖：

表3

峰編號	2*θ [°]	D (hkl) [Å]	I(abs) [cts]	I(rel) [%]
1	6.75	13.095	2384	83
2	10.19	8.678	2167	76
3	11.76	7.524	1796	63
4	13.56	6.531	1980	69
5	17.68	5.017	1107	39
6	18.63	4.764	2328	81
7	20.15	4.407	2861	100
8	22.08	4.026	929	32

【0052】 如本文所用，「GAL-101」係指化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸且包括其任何多晶型。

【0053】 如本文所用，「GAL-101型I」係指化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I，其在室溫下或在高於室溫之溫度下為經分離之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之形式，如實例6、實例11中所描述，以及如先前在美國專利申請公開案第2006/0234947號(其以引用的方式併入本文中)中所表徵。在一些實施

例中，GAL-101型I係指GAL-101之穩定形式。

【0054】 在一些實施例中，如「GAL-101型I」或「GAL-101型II」中所用之術語「型」係指多晶型。

【0055】 如本文所用，「GAL-101型II」係指化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II，其為例如在0℃-5℃下經由GAL-101型I之低溫結晶自水中所分離之(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之形式。在一些實施例中，GAL-101型II係指GAL-101之新穎多晶型。在一些實施例中，GAL-101型II在高於25℃下不具有熱力學穩定性。在其他實施例中，GAL-101型II係指GAL-101之介穩態形式。

【0056】 GAL-101型II可藉由圖1中所示之FT-IR光譜及/或圖2中所示之XPRD圖表徵。在一些實施例中，GAL-101型II係藉由如表2及表6中所描述之單晶X射線繞射圖表徵(實例10)。

【0057】 本發明之新穎多晶型(GAL-101型II)具有高水溶性(其在室溫下溶解於約4體積之水中)，且在高於30℃下極快速地轉型為GAL-101型I(穩定形式)。在一些實施例中，化合物之型II甚至在約30℃-35℃下以乾燥狀態逐漸轉化成型I。

【0058】 在一些實施例中，本發明之新穎多晶GAL-101型II在水中之可溶性至少為GAL-101型I的2倍。在一些實施例中，本發明之新穎多晶GAL-101型II在水中之可溶性至少為GAL-101型I的5倍。在一些實施例中，本發明之新穎多晶GAL-101型II在水中之可溶性至少為GAL-101型I的10倍。在一些實施例中，本發明之新穎多晶型II在水中之可溶性至少為GAL-101型I的15倍。在一些實施例中，本發明之新穎多晶型II在水中之

可溶性至少為GAL-101型I的20倍。

【0059】 在一些實施例中，新穎多晶型(GAL-101型II)在水中之溶解度大於GAL-101型I之溶解度。此為極其出人意料且未預期的，因為穩定型I幾乎不溶於水。

【0060】 GAL-101型II為高度結晶且經較強定向(其形成大晶體片)。

【0061】 如本文所用，「超純GAL-101型I」係指純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%之GAL-101型I。在一些實施例中，「超純GAL-101」係指純度為約99.70%至約99.999%之GAL-101型I或型II。

【0062】 如本文所用，在一些實施例中，「化合物」係指(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸。

【0063】 如本文所用，術語「多晶型」係指由於晶格中分子之不同排列而以相異形式出現的物質之固相。術語多晶型包括結晶形式以及此類形式之水合物及溶劑合物。

【0064】 本發明進一步提供用於製備本發明之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II (GAL-101型II)的方法，其包含

(a)將化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸與HCl水溶液混合以提供該化合物之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約0°C -5°C，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約0°C -5°C下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及

(d)分離所得沈澱物，得到該GAL-101型II。

【0065】 在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M，例如約3 M、約3.5 M、約4.0 M、約4.5 M、約5.0 M、約5.5 M及約6.0 M。在其他實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5 M至約6 M。在一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5 M。在另一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5.5 M。在一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約6 M。

【0066】 在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。在其他實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0。在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.5。

【0067】 在一些實施例中，步驟(a)之化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:3(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:3.5(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:4(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:2.5(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:2(w/w)之比率。

【0068】 在一些實施例中，步驟(a)之混合係在室溫下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在0°C -5°C 下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在5°C -10°C 下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在低於0

°C之溫度下進行。

【0069】 在一些實施例中，步驟(b)之鹼為NaOH溶液。在某些實施例中，NaOH溶液為20% NaOH水溶液。

【0070】 在一些實施例中，調節步驟(b)之溶液之pH，同時將溫度維持在約0°C-5°C下。在一些實施例中，調節步驟(b)之溶液之pH，同時將溫度維持在約5°C-10°C下。

【0071】 在一些實施例中，攪拌步驟(c)之溶液隔夜。在一些實施例中，在約0°C-5°C下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。在一些實施例中，在約5°C-10°C下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。

【0072】 在一些實施例中，步驟(d)之所得沈澱物係藉由過濾分離。在一些實施例中，步驟(d)之所得沈澱物係在預冷卻漏斗上藉由過濾分離。

【0073】 在一些實施例中，本發明之方法進一步包含藉由乾燥劑在0°C-5°C下乾燥經分離之沈澱物之步驟。乾燥劑可為此項技術中已知之任何乾燥劑。在一些實施例中，乾燥劑為P₂O₅。

【0074】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸可為該化合物之任何形式(例如GAL-101型I或該化合物之另一型)或可用的該化合物之任何形式之混合物。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸為GAL-101型I，其中該GAL-101型I係藉由在 6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63 (4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 2θ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵。在一些實施例中，步驟(a)之化

合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸為GAL-101型I及GAL-101型II之混合物。在一些實施例中，除GAL-101型I以外，混合物亦含有少量之GAL-101型II。

【0075】 在另一態樣中，本發明提供藉由如本文任何地方所描述之方法所製備之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II (GAL-101型II)。

【0076】 本發明之另一態樣為本發明之新穎多晶型，即GAL-101型II，其可用於純化化合物之其他多晶型(例如GAL-101型I)。

【0077】 本發明提供一種製備化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I (超純GAL-101型I)的方法，該超純型I係藉由在 6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 2θ (d值 Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該化合物之超純型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a) 將該化合物之GAL-101型II與水混合以製備該化合物之GAL-101型II的溶液；

(b) 將該GAL-101型II之溶液加熱至約30°C-35°C且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(c) 分離且洗滌該沈澱物，得到超純GAL-101型I。

【0078】 在一些實施例中，步驟(b)之加熱持續約2小時。在一些實施例中，本發明之方法進一步包含在該洗滌步驟(c)之後在約45°C-50°C下乾燥之步驟。

【0079】 本發明進一步提供一種用於製備超純GAL-101型I之方

法，該超純 GAL-101 型 I 係藉由在 6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 2θ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該超純GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a)將GAL-101與HCl水溶液混合以提供GAL-101之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約5°C -10°C，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約0°C -5°C下攪拌該溶液直至完成沈澱；

(d)分離所得沈澱物，獲得GAL-101型II；

(e)將步驟(d)之該GAL-101型II與水混合以製備該GAL-101型II之溶液；

(f)將步驟(e)之該GAL-101型II之溶液加熱至約30°C -35°C且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(g)分離且洗滌該沈澱物，得到超純GAL-101型I；其中視情況重複該洗滌步驟兩次或三次；以及

(h)視情況重複步驟(a)至(g)。

【0080】 在一些實施例中，步驟(a)之混合係在室溫下進行。

【0081】 在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M。在其他實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5 M至約6 M。

【0082】 在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0。

【0083】 在一些實施例中，步驟(a)之GAL-101與HCl水溶液的量呈約1:3(w/w)之比率。

【0084】 在一些實施例中，步驟(b)之鹼為NaOH溶液。在一些實施例中，該NaOH溶液為20% NaOH水溶液。

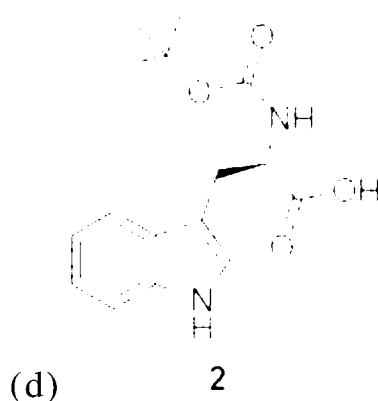
【0085】 在一些實施例中，在約0℃ -5℃下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。

【0086】 在一些實施例中，步驟(f)之加熱持續約2小時。

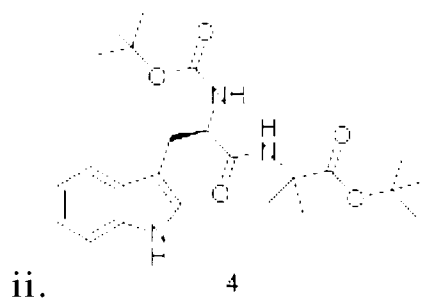
【0087】 在一些實施例中，本發明之方法進一步包含在洗滌步驟(g)之後在約45℃ -50℃下乾燥之步驟。

【0088】 在一些實施例中，步驟(a)之GAL-101係藉由包含以下之步驟來製備

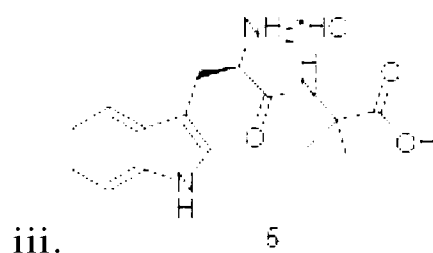
(a) 在4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMTMM)之存在下使化合物(2)



與2-胺基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b)用氯化氫氣體自化合物4移除Boc基團，得到化合物(5)；以及



(c)提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到GAL-101。

【0089】 在一些實施例中，本發明之方法視情況進一步包含藉由以下來純化來自步驟(c)之GAL-101的步驟

(a)使GAL-101溶解於5M HCl中以提供該GAL-101之HCl溶液，且加以過濾；

(b)藉由10% NaOH水溶液將經過濾溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到沈澱物；

(c)用水及乙醇洗滌該沈澱物，且加以乾燥。

【0090】 本發明進一步提供藉由如本文所描述之方法所製備之GAL-101型I。在一些實施例中，本文所描述之方法提供超純GAL-101型I。

【0091】 本發明亦提供純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%之GAL-101型I。在一些實施例中，純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%之GAL-101型I包含超純GAL-101型I。

【0092】 本發明進一步提供一種組合物，其包含如藉由本文所描述之方法所製備之超純GAL-101型I及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

【0093】 本發明進一步提供一種配製物，其包含超純GAL-101型I、羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

【0094】 本發明進一步提供一種組合物，其包含如藉由本文所描述之方法所製備之GAL-101型II及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

【0095】 本發明進一步提供一種配製物，其包含GAL-101型II、羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

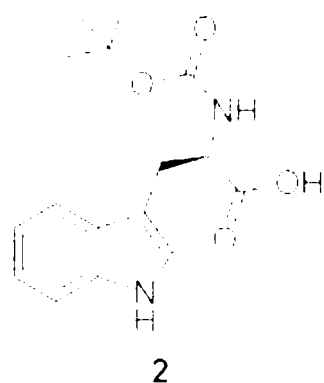
【0096】 本發明進一步提供一種組合物，其包含如藉由本文所描述之方法所製備之超純GAL-101型II及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

【0097】 本發明進一步提供一種配製物，其包含超純GAL-101型II、羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

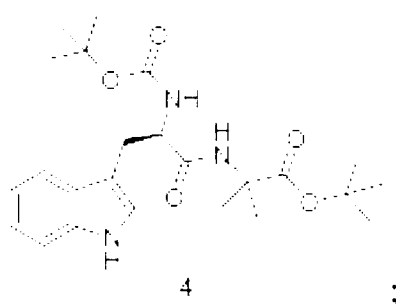
【0098】 在一些實施例中，本文所描述之組合物進一步包含硫柳汞(thimerosal)。在一些實施例中，本文所描述之配製物進一步包含硫柳汞。

【0099】 在另一態樣中，本發明提供一種用於製備如技術方案1之(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II的方法，其包含

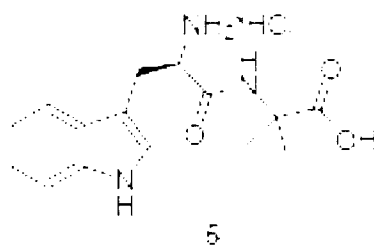
(a) 在 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物 (DMTMM) 之存在下使化合物(2)



與 2-氨基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b) 用氯化氫氣體自化合物(4)移除Boc基團，得到化合物(5)；



(c) 提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到沈澱物；

(d) 將來自步驟(c)之該沈澱物與HCl水溶液混合以提供溶液；

(e) 將步驟(d)之該溶液冷卻至約0°C -5°C，之後用20% NaOH水溶液將該溶液之pH調節至約5.6

(f) 在約0°C -5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及

(g) 分離所得沈澱物，得到化合物(R)-2-[2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酰基

胺基]-2-甲基丙酸之型II。

【0100】 在一些實施例中，步驟(d)之HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M。在一些實施例中，步驟(d)之HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。在一些實施例中，步驟(d)之HCl水溶液之pH值為約3.0。在一些實施例中，攪拌步驟(f)之溶液隔夜。在一些實施例中，步驟(g)之所得沈澱物係在預冷卻漏斗上藉由過濾分離。

【0101】 在一些實施例中，本發明之製得型II的方法進一步包含藉由乾燥劑在0°C -5°C下乾燥經分離之沈澱物之步驟(g)之步驟。在一些實施例中，乾燥劑為P₂O₅。

【0102】 本發明進一步提供一種純化化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型I (GAL-101型I)的方法，其中該化合物之型I係藉由在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 2θ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，該方法包含

(a)將該GAL-101型I與HCl水溶液混合以提供GAL-101型I之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約5°C -10°C，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約0°C -5°C下攪拌該溶液直至完成沈澱；

(d)分離所得沈澱物，獲得GAL-101型II；

(e)將步驟(d)之該GAL-101型II與水混合以製備該化合物之型II的溶液；

(f)將步驟(e)之該GAL-101型II之溶液加熱至約30°C -35°C且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(g)分離且洗滌該沈澱物，得到純GAL-101型I；其中視情況重複該洗滌步驟兩次或三次；以及

(h)視情況重複步驟(a)至(g)；

其中純GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約99.50面積%至約99.95面積%。在一些實施例中，純GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%。

【0103】 在一些實施例中，GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約95.0面積%至約99.0面積%。在一些實施例中，GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約95.0面積%至約98.9面積%。在一些實施例中，GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約95.0面積%至約98.5面積%。在一些實施例中，GAL-101型I之純度為約95.0面積%、藉由IPC-HPLC之約95.5面積%，藉由IPC-HPLC之約96.0面積%、藉由IPC-HPLC之約96.5面積%、藉由IPC-HPLC之約97.0面積%、藉由IPC-HPLC之約97.5面積%、藉由IPC-HPLC之98.0面積%、藉由IPC-HPLC之98.5面積%、藉由IPC-HPLC之98.6面積%、藉由IPC-HPLC之98.7面積%、藉由IPC-HPLC之98.8面積%、藉由IPC-HPLC之98.9面積%、藉由IPC-HPLC之99.0面積%。在一些實施例中，GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約98.5面積%。

【0104】 在一些實施例中，GAL-101型I之量為1.0 g至約1000 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為10 g至約1000 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約200 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約300 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約400 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約500 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約600 g、至少約700 g、至少約800 g、至少約

900 g或至少約1000 g。在一些實施例中，GAL-101型I之量為1.0 kg至約100 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為10 kg至約100 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約20 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約30 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約40 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約50 kg。在一些實施例中，GAL-101型I之量為至少約60 kg、至少約70 kg、至少約80 kg、至少約90 kg或至少約100 kg。因此，本發明之方法可用於以較大規模以及以較小規模純化化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸。

【0105】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(a)之混合係在室溫下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在0°C -5°C 下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在5°C -10°C 下進行。在一些實施例中，步驟(a)之混合係在低於0°C 之溫度下進行。

【0106】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M，例如約3 M、約3.5 M、約4.0 M、約4.5 M、約5.0 M、約5.5 M及約6.0 M。在其他實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5 M至約6 M。在一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5 M。在另一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約5.5 M。在一實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之濃度為約6 M。

【0107】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。在其他實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.0。在一些實施例中，步驟(a)之HCl水溶液之pH值為約3.5。

【0108】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(a)之化合物

(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:3(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:3.5(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:4(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:2.5(w/w)之比率。在一些實施例中，步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與HCl水溶液的量呈約1:2(w/w)之比率。

【0109】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(b)之鹼為NaOH溶液。在某些實施例中，NaOH溶液為20% NaOH水溶液。

【0110】 在一些實施例中，在本發明之方法中，調節步驟(b)之溶液之pH，同時將溫度維持在約5°C -10°C下。在一些實施例中，調節步驟(b)之溶液之pH，同時將溫度維持在約0°C -5°C下。在一些實施例中，調節步驟(b)之溶液之pH，同時將溫度維持在約0°C下。

【0111】 在一些實施例中，在本發明之方法中，攪拌步驟(c)之溶液隔夜。在一些實施例中，在約0°C -5°C下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。在一些實施例中，在約5°C -10°C下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。在一些實施例中，在低於0°C下攪拌步驟(c)之溶液隔夜。

【0112】 在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(f)之加熱持續約1小時至約4小時，例如1小時、2小時、3小時或4小時。在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(f)之加熱持續超過4小時。在一些實施例中，在本發明之方法中，步驟(f)之加熱持續約2小時。

【0113】 在一些實施例中，用水洗滌步驟(g)之沈澱物兩次或三次。在一些實施例中，重複步驟(g)之洗滌步驟一次。因此，洗滌步驟(g)之沈澱物兩次。在其他實施例中，重複步驟(g)之洗滌步驟兩次或更多次。因此，洗滌步驟(g)之沈澱物兩次、三次、四次或更多次，直至獲得所需純度之經分離的沈澱物。

【0114】 在一些實施例中，在本發明之方法中，重複步驟(a)至(g)一次。例如，步驟(g)之所獲得之純GAL-101型I係藉由本發明之方法(包括步驟(a)至(g))第二次純化以提供該化合物之較純GAL-101型I。在其他實施例中，在本發明之方法中，重複步驟(a)至(g)兩次。例如，步驟(g)之所獲得之純GAL-101型I係藉由本發明之方法(包括第一次步驟(a)至(g)及第二次步驟(a)至(g))第三次純化以提供該化合物之更純GAL-101型I。在某些實施例中，重複步驟(a)至(g)多次，直至獲得所需純度之GAL-101型I。

【0115】 在一些實施例中，本發明之方法進一步包含在步驟(g)之前測試沈澱物之溶解度之步驟。

【0116】 在一些實施例中，在本發明之方法中，所獲得之純GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約99.0面積%至約99.9面積%。在一些實施例中，所獲得之純GAL-101型I之純度根據IPC-HPLC為約99.50面積%至約99.99面積%。在其他實施例中，所獲得之純GAL-101型I之純度根據HPLC為約99.00面積%、根據HPLC為約99.10面積%，根據HPLC為約99.20面積%、根據HPLC為約99.30面積%、根據HPLC為約99.40面積%、根據HPLC為約99.50面積%、根據HPLC為約99.60面積%、根據HPLC為約99.70面積%、根據HPLC為約99.80面積%、根據HPLC為約

99.90面積%、根據HPLC高於99.99面積%。

【0117】 在一些實施例中，所獲得之純GAL-101型I之純度係如本文之實例中所描述。在一些實施例中，如實例7中所描述，所獲得之純GAL-101型I之純度根據HPLC為約99.80面積%。

【0118】 在一些實施例中，本發明之方法進一步包含在洗滌步驟(g)之後在約45°C -50°C下乾燥之步驟。

【0119】 在另一態樣中，本發明提供一種純化化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型I (GAL-101型I)的方法，其包含經由(a)-(g)之步驟第二次純化步驟(g)之經分離的純GAL-101型I，產生與未進行第二次純化之先前經分離的GAL-101型I相比純度更高的GAL-101型I。

【0120】 純化GAL-101型I之本發明方法為移除及減少化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之雜質的有效方法。在一些實施例中，在本發明之方法中，需要對本發明之GAL-101型II進行分離。在其他實施例中，在本發明之方法中，GAL-101型II之分離並非必需的。在一些實施例中，在藉由本發明之方法純化之後，GAL-101型I之純度提高至根據HPLC為約99.50面積%、提高至根據HPLC為約99.60面積%、提高至根據HPLC為約99.70面積%、提高至根據HPLC為約99.80面積%、或提高至根據HPLC為約99.90面積%、或提高至根據HPLC高於99.99面積%的純度。在一些實施例中，GAL-101型II之純度為約99.50至約99.60、至約99.70、至約99.80、或至約99.90，或至高於99.99之純度。

【0121】 在一些實施例中，在本發明之方法中，化合物之(GAL-101型II)之分離的最佳溫度為約0°C -5°C。

【0122】 在一些實施例中，在本發明之方法中，在室溫(20℃至25℃)下在15分鐘內觀測到化合物之GAL-101型II完全轉型為GAL-101型I。

【0123】 在較高溫度(例如40℃-50℃)下，觀測到產物之顯著降解。此外，分離產率(45%-50%，而非60%)及純化效率在-5℃下比在0℃-5℃下略微較低(98.9面積%)。此等結果之原因可在於水及來自反應混合物之雜質在-5℃下被冷凍，如表4中所示。在過濾步驟期間，濃稠懸浮液可被升溫且部分溶解化合物之型II且降低產率。

表4

溫度	純度	產率	形式
-5℃	98.9面積%	45-50%	介穩態
0- +5℃	99.5面積%	60%	介穩態
10-25℃	無資料可用	無資料可用	混合物
30-40℃	98.5-98.7面積%	75-78%	穩定

【0124】 在室溫(20℃-25℃)下在15分鐘內偵測到自GAL-101型II完全轉變為GAL-101型I。轉變可在高於10℃下開始。可藉由顯微鏡發現該轉變，在環境溫度下在數分鐘內將較大的介穩態晶體轉型成較小晶體(圖6-圖14)。

【0125】 如本文所用，在一些實施例中，術語「轉變」係指化合物自多晶GAL-101型II轉型為多晶GAL-101型I。

【0126】 本發明之另一態樣為本發明方法可用於製備純度比其他已知方法要高得多的(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸(GAL-101型I)之型I。在一些實施例中，本發明提供如藉由本發明之方法所製備之GAL-101型I。

【0127】 在另一態樣中，本發明提供純度根據IPC-HPLC為約99.50面積%至約99.99面積%的(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基

丙酸之型I (GAL-101型I)。在一些實施例中，GAL-101型I之純度根據HPLC為約99.0面積%、根據HPLC為約99.10面積%，根據HPLC為約99.20面積%、根據HPLC為約99.30面積%、根據HPLC為約99.40面積%、根據HPLC為約99.50面積%、根據HPLC為約99.60面積%、根據HPLC為約99.70面積%、根據HPLC為約99.80面積%、根據HPLC為約99.90面積%、根據HPLC高於99.99面積%。

【0128】 術語「約」或「大致」通常意謂在20%內，可替代地在10%內，包括在5%內之給定值或範圍。可替代地，尤其在生物系統中，術語「約」意謂在約一個對數(亦即，一個數量級)內，包括在給定值之兩倍內。

【0129】 除非上下文另外清晰規定，否則如本文所用，單數形式「一個/一種(a/an)」及「該」包括複數個參考物。例如，術語「一種化合物」或「至少一種化合物」可包括複數種化合物，包含其混合物。

【0130】 在本申請案通篇中，所描述之各種實施例可以範圍格式呈現。應理解，範圍格式之描述僅為方便及簡潔起見，且不應解釋為對例如但不限於治療有效劑量之百分比之範疇的不靈活限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能之子範圍以及彼範圍內之個別數值。例如，對諸如1至6之範圍的描述應視為已特定揭示子範圍，諸如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等，以及彼範圍內之個別數值，例如1、2、3、4、5及6。不管範圍之廣度如何，此均適用。

【0131】 每當在本文中指示數值範圍時，該數值範圍均意謂包括所指示範圍內之任何所引用之數字(分數或整數)。片語「在第一指示數字與第二指示數字之間的範圍變化/範圍」及「自第一指示數字至第二指示數

字之範圍變化/範圍」在本文中可互換使用且意謂包括第一指示數字及第二指示數字以及其間的所有分數及整數數字。

【0132】 在一實施例中，「醫藥組合物」係指如本文所描述之GAL-101與其他化學組分(諸如生理學上適合之載劑及賦形劑)的製劑。醫藥組合物之目的為促進向生物體投與化合物。在某些實施例中，「醫藥組合物」提供藥物之醫藥劑型。在某些實施例中，「醫藥組合物」包括此項技術中之任何已知劑型。如本文所用，術語「醫藥組合物」或「組合物」或「配製物」可互換使用，具有所有相同含義及品質。

【0133】 組合物可用作固體，諸如包衣或無包衣錠劑或經填充之膠囊；或液體，諸如溶液、懸浮液、乳液或經上述填充之膠囊；或可用作霧劑，諸如噴霧劑或霧化劑。組合物可經製備用於經口使用。其可呈用於經直腸投與之栓劑或膠囊形式。在一些實施例中，製備組合物用於經鼻使用，例如鼻用噴霧劑或霧化劑。在一些實施例中，製備組合物以滴眼劑形式用於眼中或作為無菌可注射溶液用於眼內投與。在一些實施例中，製備以可注射溶液形式用於全身性使用之組合物，例如但不限於用於鞘內、皮下、植入式緩釋藥物儲槽(implanted slow-release depot)、使用內置導管直接注射、肌肉內或靜脈內注射。在一些實施例中，製備用於全身或局部使用之呈局部用軟膏、貼劑或經皮貼劑形式之組合物。

【0134】 組合物可呈用於非經腸(包括鞘內、皮下、肌肉內、使用內置導管直接注射、植入式緩釋藥物儲槽或靜脈內注射)使用之無菌可注射溶液形式。其可呈液體或半液體形式以供經眼施用至眼部(包括滴眼劑或眼內注射)。在一些實施例中，經眼施用至眼部使用呈滴眼劑、眼霜及眼內藥物儲槽配製物形式之組合物。在一些實施例中，組合物呈鼻噴霧劑或

霧化劑形式以用於治療眼病狀。在一些實施例中，組合物呈鼻噴霧劑或霧化劑形式以用於治療神經病狀。

【0135】 此類醫藥組合物及其單位劑型可包含具有或不具有額外活性化合物之呈習知或特殊比例之習知或新型成分。此類單位劑型可含有與欲採用之預期劑量範圍相稱之任何適合有效量之GAL-101。

【0136】 在一些實施例中，每施用單位含有0.5至1000毫克，較佳1至100毫克之活性成分的組合物為適合的代表性單位劑型。在一些實施例中，在經口投與時每公斤體重施用含有約0.01-10 mg之組合物及在非經腸投與時每公斤體重施用含有0.001-10 mg之組合物。

【0137】 在一實施例中，如本文所用，施用於本文所揭示之方法之醫藥組合物的術語「賦形劑」係指與GAL-101一起投與之稀釋劑、佐劑或載劑。此類醫藥賦形劑通常為無菌液體，諸如水或生理鹽水溶液。視投與類型而定，其他賦形劑可為右旋糖水溶液、甘油水溶液及油(包括動物、植物或合成來源之油)(參見Remington及AR. Gennaro,第20版, (2000)「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」，由Lippincott, Williams, and Wilkins出版)。

【0138】 對於經眼施用(對於眼部疾病及病症)，通常施用局部配製物。其通常為基於水之溶液或分散液。然而，亦可使用無水溶液或懸浮液。

【0139】 本發明之另一態樣為可以液體或半液體形式製備包含GAL-101之組合物以用於經眼施用至眼部(包括滴眼劑或眼內注射)。在一些實施例中，經眼施用至眼部使用呈滴眼劑、眼霜及眼內藥物儲槽配製物形式之組合物。在一些實施例中，組合物呈鼻噴霧劑或霧化劑形式以用於

治療眼病狀。在一些實施例中，組合物呈鼻噴霧劑或霧化劑形式以用於治療神經病狀。在一些實施例中，本發明之此類配製物可包含超純GAL-101型I。在一些實施例中，本發明之配製物可直接由超純GAL-101型II製得。在其他實施例中，本發明之配製物可如針對GAL-101之用途的其他應用中所主張來使用。

【0140】 在一些實施例中，本發明之配製物包含如表5中所敘述之成分：

【0141】 表5：超純GAL-101之配製物.

位置	組分	量(mg)	品質	功能
1	GAL-101	20.00	內部規範(in house specification)	活性醫藥成分
2	經丙基倍他環糊精	110.00	Ph. Eur.	增溶劑
3	檸檬酸單水合物	0.87	Ph. Eur.	緩衝劑
4	檸檬酸鈉二水合物	10.60	Ph. Eur.	緩衝劑
5	甘油	5.00	Ph. Eur.	等張劑
6	經丙甲纖維素	5.00	Ph. Eur.	黏度調節劑
7	注射用水	896.49	Ph. Eur.	溶劑

【0142】 如本文所揭示，測定用於本文所揭示之使用方法之組合物中的組分之劑量以確保連續或間歇投與之劑量將不超出在考慮測試動物中之結果及患者之個別病狀之後所測定的量。特定劑量視給藥程序、患者或動物個體之狀況(諸如年齡、體重、性別、過敏性、攝食)、給藥時段、組合使用之藥物、疾病嚴重性而自然變化。某些條件下之適當劑量及給藥時間可藉由基於上文所描述之指數之測試來測定，但亦可根據行醫者之判斷且根據標準臨床技術之各患者之情況(年齡、一般狀況、症狀嚴重程度、性別等)來精細化及最終決定。

【0143】 用於本文所揭示之方法之組合物的毒性及治療功效可藉由標準醫藥程序在實驗動物中測定，例如藉由測定LD₅₀(半數群體致死劑量)

及ED₅₀(半數群體治療有效劑量)。治療與毒性效應之間的劑量比為治療指數且其可表示為比率ED₅₀/LD₅₀。展現較大治療指數之彼等醫藥組合物為較佳的。

【0144】 在一些實施例中，本文所描述之方法中所用之各劑量包含治療有效劑量之100%。在一些實施例中，本文所描述之方法中所用之各劑量包含治療有效劑量之20%-75%。在一些實施例中，本文所描述之方法中所用之各劑量包含治療有效劑量之20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或75%。

【0145】 在一些實施例中，待投與之多次劑量之個別劑量各自包含治療有效劑量之100%，或治療有效劑量之75%-100%，或治療有效劑量之20%-75%，或其任何組合。

【0146】 在一些實施例中，超純GAL-101及其醫藥組合物可用於治療、預防或逆轉有需要之個體中之神經元、非神經元及神經感覺細胞的A β 功能毒性之方法中。在一些實施例中，治療、預防或逆轉A β 功能毒性之方法可提供對症療法，由此改善有需要之個體內之一或多種功能。在一些實施例中，改善之功能包含澱粉樣蛋白 β 相關疾病或病狀中受損、減少、抑制或改變之功能。

【0147】 在一些實施例中，治療、預防或逆轉澱粉樣蛋白 β 功能毒性之方法包含投與超純GAL-101或其醫藥組合物之步驟。在一些實施例中，治療、預防或逆轉澱粉樣蛋白 β 功能毒性包含投與超純GAL-101或其配製物之步驟。

【0148】 在一些實施例中，本文揭示治療、預防、減緩澱粉樣蛋白 β 疾病或病狀之進程、停止澱粉樣蛋白 β 疾病或病狀之進程的方法，該方法

包含投與超純GAL-101或其醫藥組合物。在一些實施例中，本文揭示治療、預防、減緩澱粉樣蛋白 β 疾病或病狀之進程、停止澱粉樣蛋白 β 疾病或病狀之進程的方法，該方法包含投與超純GAL-101或其配製物。

【0149】 在一些實施例中，本文所揭示之使用方法包含在一定時段內以一定劑量模式投與如本文所揭示之超純GAL-101或其醫藥組合物、或其配製物。在一些實施例中，可以規則間隔或以不規則間隔或其組合進行投與。在一些實施例中，可以規則間隔進行投與。在一些實施例中，可以不規則間隔進行投與。間歇性間隔治療之一些實施例詳細描述於公開案WO 13/18960中，該公開案之全文併入本文中。

【0150】 如本文所用，片語「間歇性間隔投與」涵蓋第二次劑量等於第一次劑量之一定百分比(%)的特定間隔投與實施例。第二時段將通常為比第一時段更長之時段。例如，第一時段可為一天，且第二時段可為一或多個週、或一或多個月；或第一時段將為一週，且第二時段將為兩週或兩週以上、或一或多個月。通常，第二時段將小於或等於一年。在一些實施例中，間隔或其部分自身加以重複。

【0151】 如本文所用，片語「連續投與」或「非間隔投與」涵蓋在相同時段進行之劑量的規則投與。

【0152】 在一些實施例中，澱粉樣蛋白 β 眼疾病或病狀包含原發性閉角型青光眼、繼發性開角型青光眼、寬角型青光眼、類固醇誘發之青光眼、外傷性青光眼、色素分散症候群、假性剝脫症候群、繼發性閉角青光眼、新生血管性青光眼、早期及中期乾性(非滲出性)年齡相關性黃斑變性、具有地圖狀萎縮之黃斑變性、滲出性(「濕性」)黃斑變性或糖尿病視網膜病變、或其組合。在一些實施例中，本文所揭示之治療、預防、減緩

澱粉樣蛋白 β 眼疾病之進展、停止澱粉樣蛋白 β 眼疾病之進程、或逆轉澱粉樣蛋白 β 眼疾病的方法包含在該個體中改善或停止或減緩視敏度喪失、低發光視力、對比敏感度、視錐細胞對比敏感度 (cone contrast sensitivity)、色覺、在明視介視覺(光適應)及暗視覺(暗適應)狀況下之病灶性及一般性視網膜光敏感度，及間接地亦改善姿態穩定性、步態平衡性及活動性。

【0153】 當本文所描述之使用方法實施於罹患所有類型之青光眼的個體中時，可使用OCT、視野檢查、微視野檢查(microperimetry)、低亮度視敏度之量測、暗適應之量測及低亮度讀速之量測來量測逆轉、減緩或停止視網膜眼細胞(例如RGC或RPE)之澱粉樣蛋白 β 功能毒性。

【0154】 在一些實施例中，澱粉樣蛋白 β 神經疾病或病狀包含II型糖尿病、阿茲海默症(AD)、早發性阿茲海默症、晚發性阿茲海默症、症狀前阿茲海默症(pre-symptomatic Alzheimer's disease)、SAA澱粉樣變性、遺傳性冰島型症候群(hereditary Icelandic syndrome)、多發性骨髓瘤、髓質癌、醫學主動脈澱粉樣變性(aortic medical amyloid)、胰島素注射澱粉樣變性、朊病毒系統性澱粉樣變性、慢性炎症性澱粉樣變性、老年系統性澱粉樣變性、腦下腺澱粉樣變性、遺傳性腎澱粉樣變性、家族性英國型癡呆(familial British dementia)、芬蘭型遺傳性澱粉樣變性(Finnish hereditary amyloidosis)、家族性非神經性澱粉樣變性、以及病症及朊病毒疾病，或其組合。

【0155】 在一些實施例中，澱粉樣蛋白 β 神經疾病或病狀包含糖尿病。在一些實施例中，澱粉樣蛋白 β 神經疾病或病狀包含II型糖尿病。

【0156】 在一些實施例中，當神經疾病包含阿茲海默症(AD)、早發

性阿茲海默症、晚發性阿茲海默症或症狀前阿茲海默症時，本文所揭示之方法在該個體中提供減緩疾病、停止疾病進程、或改善認知缺陷、改善記憶喪失、減少異常行為、減少幻覺、減少空間定向喪失、減少失用症、減少攻擊性、改善進行日常生活活動之能力或癡呆的其他症狀，或其任何組合。

【0157】 應理解，如本文所描述之任何化合物之任何用途可用於治療如本文所描述之任何疾病、病症或病狀，且表示本發明之實施例。在一實施例中，化合物為游離鹼、游離酸、不帶電或非錯合化合物。

【0158】 呈現以下實例以便更充分說明本發明之較佳實施例。然而，其決不應解釋為限制本發明之廣泛範疇。

實例

實例1

製備(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II

【0159】 向裝配有攪拌器及溫度計之三頸 1 L 燒瓶中，將 60.0 g (207.4 mmol) 之 (R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸 (其係如藉由本文所描述之方法合成 (例如實例6及11處)，或藉由如先前美國專利申請公開案第2006/0234947號中所描述之方法合成) 添加至 167.0 mL 水及 21.0 mL 濃鹽酸之混合物中，引起黃棕色溶液之形成。在 0°C -5°C 下用 53.0 mL 之 20% NaOH 溶液將溶液之 pH 設定至 5.6。約 30 分鐘後，結晶在 0°C -5°C 下開始。在 0°C -5°C 下攪拌懸浮液隔夜。在預冷卻漏斗上過濾懸浮液。作為過程內對照，檢查濾餅之一部分在水中之溶解度。立即溶解晶體指示型 II 之形成。分離 (R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型 II 且在 0°C -5°C 下經 P₂O₅ 乾燥。

實例2

藉由紅外(IR)光譜學表徵(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II

【0160】 用裝配有LN₂冷卻之MCT偵測器(4000-550 cm⁻¹)的BioRad (Digilab)FTS-60A光譜儀，使用Golden Gate® Diamond ATR(內反射)附件量測FT-IR光譜。為避免最終分解，以輕按於鑽石ATR光學元件表面之純物質形式使用樣品。隨後使用「高級ATR校正」程序對所獲得之吸收光譜之相對強度進行校正以獲得對應於正常透射量測之光譜。

【0161】 在此等量測中，在2350-1850 cm⁻¹之間的區可能因強鑽石吸收而失真，因此此區不作評估(自光譜中刪除)；然而，對於所檢驗之化合物，在此區中預期不會出現特徵性吸收。

【0162】 型I及型II之FT-IR光譜以常見波數標度示於圖1中。該光譜證明型I及型II為不同物質。光譜顯示型I及型II普遍以兩性離子形式存在(由於NH₃⁺基團在3200-2500 cm⁻¹之間有極寬、較強吸收，以及由於羧酸酯基團在1550 cm⁻¹及1355 cm⁻¹周圍有強吸收帶)。

【0163】 光譜中之主要可見差異(較大數目之較強及極寬吸收帶，如在3450-3200 cm⁻¹區及在較低頻率部分(即1700-600 cm⁻¹)中，及增強之背景吸收)與形成於GAL-101型II中之更為擴展之H鍵結之網路相關，其中水分子之參與併入晶體結構中且甚至涉及吡啶NH基團。後一NH基團在型I中基本上係游離的(參見3426 cm⁻¹處之特徵性、較陡的吡啶νNH帶)，但其在型II中擴大且位移至3371 cm⁻¹。型I不含有水。

【0164】 醯胺羰基在兩種物質中亦呈不同H鍵結狀態。在型II中，其在1678 cm⁻¹處作為具有C=O及N-H鍵之反式定向的開鏈肽中的常見

「醯胺I」帶強烈吸收，而在型I中，其變得較弱且向下移動至 1665 cm^{-1} ，其可指示取代基之主鏈之扭轉及H-鍵中醯胺羰基之參與。不排除在此構形中，帶電 NH_3^+ 及 CO_2^- 基團可接合於一或多個分子內H-鍵中。

實例3

藉由X射線粉末繞射表徵GAL-101型II

【0165】 型I及型II之晶體結構係由匈牙利科學院中央研究所粉末化學研究中心實驗室(Chemical Research Centre Laboratory of Powder in the Central Research Institute of Hungarian Academy of Sciences)藉由X射線粉末繞射分析來測定。

【0166】 使用CuK α 輻射($\lambda=0.15418\text{ nm}$)、石墨單色儀及比例計數器，在基於PW 1050 Bragg-Brentano拋物面聚焦測角儀之Philips PW 3710型中獲得X射線粉末繞射(XRPD)圖。在 3° - 35° 之 2θ 範圍中以數位方式記錄XRD掃描，其中步長為 0.04° 。

【0167】 在 20°C - 25°C 下量測型II (紅色)，接著在 30°C - 35°C 下加熱15分鐘(綠色)，接著再加熱60分鐘(棕色) (圖2)。亦對型I進行了量測(藍色)。根據該等量測，型II為高度結晶且強定向的(其形成大晶體片)。GAL-101型II逐漸轉化成型I，甚至在 30°C - 35°C 下呈乾燥狀態。

【0168】 型II (紅色)向型I (綠色)之轉變在 50°C - 60°C 下在30分鐘內完成(綠色) (圖3)。型I之參考繞射圖以藍色示出。

【0169】 不同批次之型I (亦即，實驗室中所製備(CT-1134.07，紫色)中、工廠中所製備(2/1308/02/00859，綠色)及經由自型II之轉變所新製備(KP-0313.08，紅色))的XRPD之比較示出相同結晶型(圖4)。在工廠所製得之材料之XRPD指示高水準之定向及結晶度。

實例4

藉由熱重量(TG)分析表徵(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II

【0170】 藉由TA 2050 TG熱天平及TA 2920 DSC電池(製造商TA Instruments公司)進行熱分析量測。

【0171】 使用以下實驗參數：

【0172】 TG量測

樣品重量 5-6 mg

加熱 5°C/min

溫度範圍 環境-350°C

惰性氮氣，10 l/小時

【0173】 DSC量測

樣品重量 5-6 mg

加熱 5°C/min

溫度範圍 環境-350°C

惰性氮氣，10 l/小時

【0174】 在量測之前，校準設備：TG天平-藉由鈳金屬及草酸鈣單水合物校準；DSC電池-藉由鈳金屬校準。

【0175】 型I之樣品含有極少吸附水分且無水合水。

【0176】 型II之樣品在三個連續步驟中損失其重量之7.94%。一些水(約3%)吸收於晶體之表面上，而其餘水(5%)在兩個步驟中損失。產物之IR研究結果亦支持以下發現：型II可為水合物。由於存在相對大量水，因此不可能在約60°C時量測藉由XRPD所觀測到的相變之熱量影響。此等

結果示於圖5中。

實例5

(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II轉變為(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I的顯微術研究

【0177】 在偏振光下，經由MOTIC BA300顯微鏡(如圖6-圖10中所示)觀測到濕性型II向型I之轉變。亦研究乾性型II向型I之轉變(如圖11-圖14中所示)。自濕性型II向型I之轉變快速進行。在30℃-35℃下在2分鐘內將大的型II晶體轉型成小晶體。型II之晶體為較大晶體片。所觀測到之結晶形式解釋型II之懸浮液之所觀測到的觸變特性。型I係由均勻圓形晶體組成。

實例6

製備(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I

【0178】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸6 L燒瓶中，將1126.0 g(3.45 mol)之H-D-Trp-Aib-OH*HCl(根據HPLC之純度：98.7面積%)溶解於3378.5 mL水中(獲得棕色液體)。經由玻璃過濾器過濾反應混合物以移除機械污染。在20℃-25℃下攪拌混合物，且用600.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6，維持溫度在20℃-25℃下。使反應混合物升溫至30℃-35℃持續3小時。在30分鐘之後，開始攪拌結晶且在20℃-25℃下攪拌所得懸浮液隔夜。藉由過濾收集沈澱物。將濾餅懸浮於1126.0 mL及2252.0 mL水中，且隨後用1126.0 mL之2-丙醇洗滌，接著在55℃-60℃下乾燥至恆重。

【0179】 產量：768.0 g(76.9%)

【0180】 純度：根據HPLC為98.7面積%。

【0181】 外觀：灰白色粉末。

實例7

經由型II之分離純化(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸

步驟1

【0182】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸6 L燒瓶中，將768.0 g(2.65 mol，1.0 eq)之型I (來自實例6或實例11，藉由IPC-HPLC之純度：98.7面積%)溶解於2140.0 mL水及268.0 mL濃HCl之混合物(3.04 mol，1.15 eq)中。在5°C -10°C下攪拌所得棕色溶液且用575.0 mL之20% NaOH溶液將pH調節至5.6，將溫度維持在5°C -10°C。在5°C -10°C下攪拌30分鐘之後，開始結晶且在0°C -5°C下攪拌所得懸浮液隔夜。藉由過濾收集經沈澱之型II且使其懸浮於2.0 L水中，接著加熱至30°C -35°C且攪拌2小時。固體溶解且再次沈澱。

【0183】 監測：溶解度測試，經分離之沈澱物不溶於水(型II向型I之轉型完成)。將懸浮液冷卻至室溫(20°C -25°C)，過濾且用750 mL及1500 mL水洗滌。

【0184】 產量(濕性產物)：1189.0 g。(IPC-HPLC：99.59面積%)

步驟2

【0185】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸6 L燒瓶中，將來自步驟1之1189.0 g之濕性型I溶解於1715.0 mL水及250.0 mL濃HCl之混合物中。在5°C -10°C下攪拌混合物，且用665.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6，維持溫度在5°C -10°C下。在攪拌30分鐘之後，開始結晶。在0°C -5°C下攪拌所得懸浮液隔夜。藉由過濾收集沈澱物。將此所收集之型II懸浮於1.2 L水中且加熱至30°C -35°C持續兩小時。

開始時，固體部分溶解，接著再次沈澱。溶解度測試(用5.0 mL去離子水稀釋來自反應混合物之1.0 mL樣品，接著劇烈攪拌且目視檢查溶解度)：經分離之沈澱物不溶於水(型II向型I之轉型完成)。將懸浮液冷卻至室溫(20°C-25°C)，過濾且用400 mL及800 mL水洗滌，隨後接著在60°C-65°C下乾燥至恆重。

【0186】 藉由IPC-HPLC之濕性產物之純度：99.93面積%。

【0187】 產量：34.1%(262.2 g)

【0188】 純度：根據HPLC為99.4面積%。

【0189】 含水量：0.17%。

【0190】 外觀：白色粉末。

實例8

經由型II之分離純化(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸 步驟1

【0191】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸6 L燒瓶中，將750.0 g(2.6 mol，1 eq)之型I (來自實例6及11，其純度根據IPC-HPLC為約98.5面積%)溶解於2085.0 mL水及262.5 mL濃HCl之混合物(2.99 mol，1.15 eq)中。

【0192】 在5°C-10°C下攪拌混合物(棕色液體)且用535.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6，維持溫度在5°C-10°C下。在30分鐘之後，開始攪拌結晶且在0°C-5°C下攪拌所得懸浮液隔夜。藉由過濾收集沈澱物(型II)。將所收集之型II懸浮於2.0 L水中且加熱至30°C-35°C持續兩小時。開始時，固體部分溶解，接著再次沈澱。

【0193】 溶解度測試：經分離之沈澱物不溶於水(型II向型I之轉型

完成)。將懸浮液冷卻至室溫(20℃-25℃)，過濾且隨後用500 mL及1000 mL水洗滌。

【0194】 濕性產物為1420.4 g。(IPC-HPLC：99.54面積%)

步驟2

【0195】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸6 L燒瓶中，將來自步驟1之1420.4 g之濕性產物(型I)溶解於1035.0 mL水及267.0 mL濃HCl之混合物中。

【0196】 在5℃-10℃下攪拌混合物(棕色液體)且在5℃-10℃下用565.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6。在30分鐘之後，開始攪拌結晶且在0℃-5℃下攪拌所得懸浮液隔夜。藉由過濾收集沈澱物(型II)。將所收集之型II懸浮於1.4 L水中且加熱至30℃-35℃持續兩小時。開始時，固體部分溶解，接著再次沈澱。

【0197】 溶解度測試：經分離之沈澱物不溶於水(型II向型I之轉型完成)。將懸浮液冷卻至室溫(20℃-25℃)，過濾且隨後用400 mL及800 mL水洗滌，接著在45℃-50℃下藉由P₂O₅乾燥至恆重。

【0198】 藉由IPC-HPLC之濕性產物之純度：99.85面積%。

【0199】 產量：33.6%(252.3 g)

【0200】 純度：根據HPLC為99.73面積%。

【0201】 外觀：白色粉末。

實例9

經由型II之分離純化(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸

【0202】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸4 L燒瓶中，將497.3 g(1.72 mol，1 eq)之型I (來自實例6及11，其純度根據IPC-

HPLC為約98.5面積%)溶解於1380.0 mL水及173.5 mL濃HCl之混合物(1.97 mol，1.15 eq)中。在5°C-10°C下攪拌混合物，且用405.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6，維持在5°C-10°C下。在30分鐘之後，開始攪拌結晶且在0°C-5°C下攪拌所得懸浮液隔夜。

【0203】藉由過濾收集沈澱物(型II)。將所收集之型II懸浮於1.5 L水中且加熱至30°C-35°C持續兩小時。開始時，固體部分溶解，接著再次沈澱。

【0204】溶解度測試：經分離之沈澱物不溶於水(型II向型I之轉型完成)。

【0205】將懸浮液冷卻至室溫(20°C-25°C)，過濾且用500 mL及1000 mL水洗滌，隨後接著在45°C-50°C下乾燥至恆重。

【0206】產量：64.5%(321.0 g)

【0207】純度：根據HPLC為99.81面積%。

【0208】外觀：白色粉末。

實例10

藉由單晶X射線繞射表徵(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II

【0209】結晶在Ubichem Research有限公司處完成。

表5：利用蒸發之結晶實驗

(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸(化合物)	溶劑1	溶劑2	溶劑3	觀測結果
於水中飽和 約0.4 mL	甲醇 約2 mL	丙酮 約2 mL		該化合物於水中飽和。 +甲醇：溶解度無降低 +丙酮：無超飽和，無可見成核 自安瓿緩慢蒸發，在安瓿壁上有1-2個晶體
於水中飽和	甲醇	丙酮		在水-甲醇混合物中有漂浮固體

+甲醇 約0.5 mL	4 mL	1 mL		+甲醇溶解該漂浮固體，添加丙酮自安瓿緩慢蒸發，晶體在安瓿壁上生長，用X射線繞射量測一個晶體。
25 mg /不僅僅可溶/	甲醇 2 mL	丙酮 0.4 mL	水 0.4 mL	抽出澄清溶液；緩慢蒸發來自安瓿之溶劑。在此處有1-2個晶體生長。將具有漂浮化合物之溶液之另一部分自安瓿(非澄清溶液)緩慢蒸發。溶液液體/空氣界面連續地生長晶體

【0210】 實驗之概述

- 僅用水：無晶體
- 僅用甲醇：1-2個晶體，但對於量測而言太小
- 使用甲醇及水：無晶體
- 使用甲醇、水及其他溶劑：無單晶
- 用甲醇、水及丙酮：可量測之單晶，在安瓿之頸部中

單晶X射線繞射結構說明

【0211】 單晶X射線繞射結構說明係由布達佩斯化學研究中心結構化學研究所(Institute of Structural Chemistry, Chemical Research Center, Budapest)進行。

【0212】 將化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II之晶體(圖15)安放在環上。藉由5232次反射之設定角度($6.83^{\circ} \leq \theta \leq 47.20^{\circ}$)的最小平方(least-square)測定單元參數。使用 λ 掃描在R-AXIS RAPID 繞射儀(石墨單色儀；Cu-K α 輻射， $\lambda=1.54187\text{\AA}$)，在293(2)K下，在 $6.83^{\circ} \leq \theta \leq 47.20^{\circ}$ 範圍內收集強度資料。

【0213】 收集總計 7060 次反射，其中 1311 次為獨特的 [$R_{\text{int}}=0.0323$ ， $R(\sigma)=0.0411$]；1033次反射之強度大於 $2\sigma(I)$ 。完全性為 $2\theta=0.996$ 。對該資料施用了實驗性吸收校正(最小及最大透射係數為0.861及0.977)。藉由直接方法來解析該結構。

【0214】 對於所有非氫原子，對 F^2 之非等向性全矩陣最小平方精修得到1033次 $[I > 2\sigma(I)]$ 的 $R_1=0.0365$ 及 $wR^2=0.0687$ ，及所有(1311次)強度資料的 $R_1=0.0564$ 及 $wR^2=0.0890$ (擬合優度=1.202；最大及平均偏移/esd為0.000及0.000；消光係數=0.0021(5))，參數數目=194。最終差分圖中之最大及最小殘餘電子密度為0.14及-0.15e.Å³。氫原子位置係根據假定幾何結構計算，除了首先位於差分圖中之陽離子上之彼等幾何結構之外。氫原子包括於結構因子計算中但其未經精修。氫原子之等向性移位參數由其結合之原子之 $U(eq)$ 值估算。最終晶體結構模型示於圖16中。

【0215】 結果：

表6

晶體資料	
式	C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₃
式重量	289.33
晶體系統	斜方
空間群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (第19號)
a、b、c[埃]	6.1316(2), 9.1342(2), 25.9213(7)
V[埃**3]	1451.78(7)
Z	4
D(calc) [g/cm**3]	1.324
Mu(CuKa) [/mm]	0.769
F(000)	616
晶體尺寸[mm]	0.03×0.08×0.20
資料收集	
溫度(K)	294
輻射[埃]	CuKa 1.54187
θ最小值-最大值[°]	6.8, 47.2
資料集	-5: 5; -6: 8; -18: 24
Tot., Uniq. 資料, R(int)	7060, 1311, 0.032
所觀測之資料[I>2.0 σ(I)]	1033
精修	
Nref, Npar	1311, 194
R, wR2, S	0.0365, 0.0890, 1.20
w=1/[s^2^(Fo^2^)+(0.0327P)^2^+0.3659P] 其中P=(Fo^2^+2Fc^2^)/3	
最大及平均偏移/誤差	0.00, 0.00
Flack x	0.2(5)
Hooft y	0.3(2)
最小及最大Resd. Dens. [e/Ang^3]	-0.15, 0.14

實例11

製備(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I

【0216】 GAL-101 型I之合成係經由四個化學步驟及純化步驟進行，如流程1中所示。

【0217】 最初，將2-胺基異丁酸第三丁酯(3)自其苯甲酸鹽(1，起始物質1，步驟1)釋放，且接著與BOC-D-色胺酸(2，起始物質2，步驟2)偶合。在步驟3中，藉助於氯化氫使全部受保護之API (4)脫除保護基且分離為鹽酸鹽(5)。在步驟4中，在鹼性水溶液條件中獲得游離形式(GAL-101 型I)。藉由酸性水溶液溶解、鹼性沈澱、分離及乾燥(合成程序A8)來純化粗API。

步驟1：鹼釋放

【0218】 將2-胺基異丁酸第三丁酯苯甲酸鹽(1，針對預定規格進行分析且作為起始物質1釋放)溶解於氫氧化鈉水溶液-第三丁基甲基醚(MTBE)系統中。分離有機相且蒸發至乾燥，得到呈油狀物之2-胺基異丁酸第三丁酯(3)。

步驟2：偶合

【0219】 在乙酸乙酯中藉助4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMTMM)作為偶合劑來偶合BOC-D-色胺酸(2，針對預定規格進行分析且作為起始物質2釋放)及2-胺基異丁酸第三丁酯(3)。接著，用檸檬酸、碳酸鈉水溶液及鹽水之經稀釋水溶液洗滌反應混合物。將有機相濃縮至其三分之一體積，且將受保護之API (4)之此溶液攜載至下一步驟中。

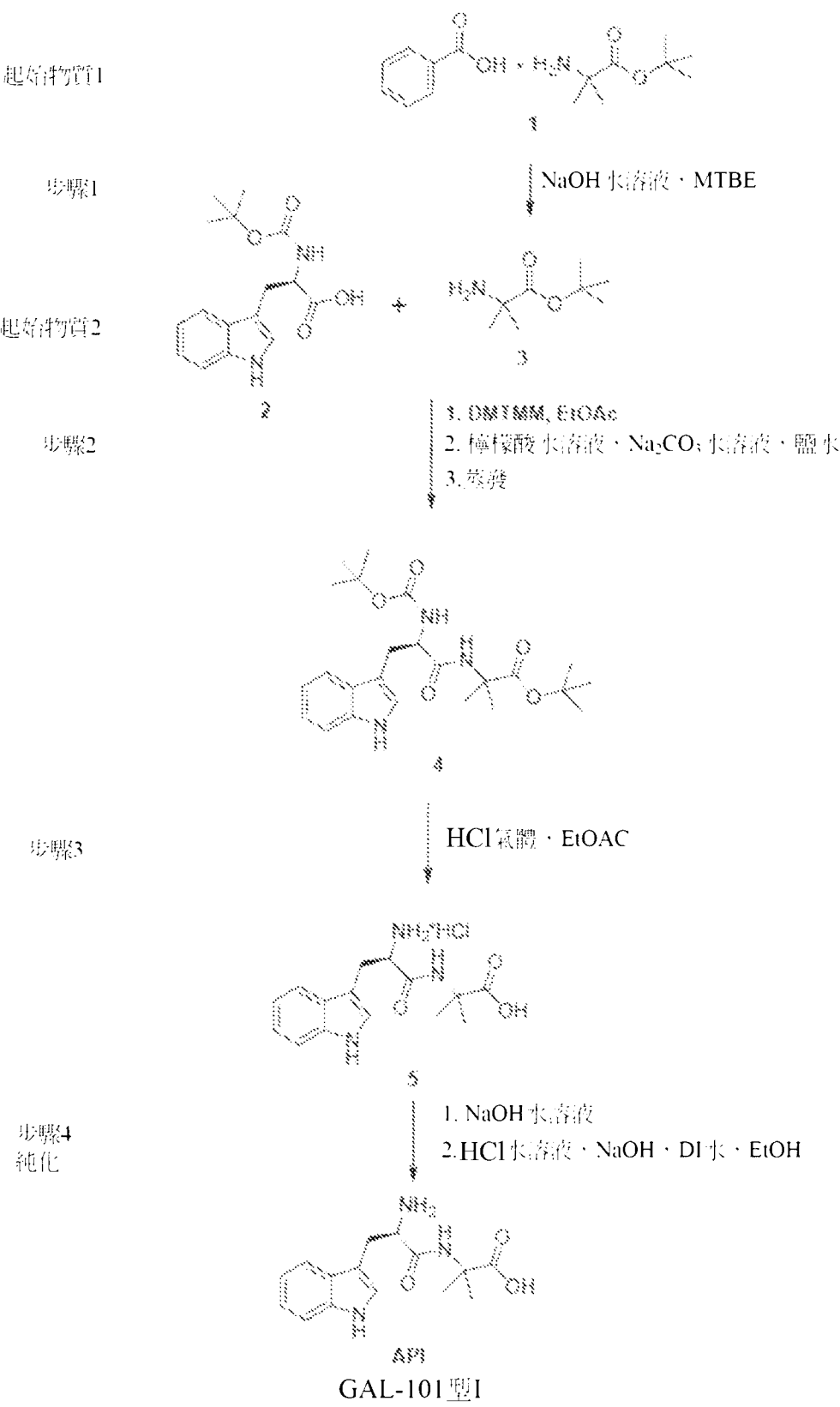
步驟3：脫除保護基

【0220】 無水脫除保護基係藉助於氯化氫氣體係在乙酸乙酯溶液中進行。藉由過濾分離出API之經沈澱鹽酸鹽(5)。

步驟4：GAL-101型I自其HCl鹽之釋放

【0221】 將GAL-101型I (5)之鹽酸鹽溶解於去離子水中且藉由10%氫氧化鈉水溶液將溶液之pH調節至5.5-5.7。在30°C -35°C下沈澱粗API以獲得穩定結晶形式且濾出。

流程1：合成GAL-101型I



純化

【0222】 將粗藥物物質 **GAL-101 型I** 溶解於經稀釋之鹽酸中，經由 0.5 μ 過濾器過濾，接著藉由添加10%氫氧化鈉水溶液(調節pH 5.5至5.7)

沈澱。將沈澱物懸浮於去離子水中、接著於乙醇中，且隨後在高溫(最大值為40℃)下於真空中乾燥。

表7：用於合成GAL-101型I之方法的變化

批次(鹽)	批次編號	程序	量	純度/光學純度*
8 (游離形式)	CT-1105.07	A0	54 g	98.2% 99.9%
10 (HCl)	AK-10235.07	A1	159 g	98.7% 100%
21 (HCl)	2/1308/02/00858	A2	1.26 kg	98.6% 99.9%
30 (HCl)	2/1308/03/00940	A3	8.72 kg	98.7% 99.9%
31/32 (HCl)	2/1308/03/00905	A4	1.38 kg	97.4% 99.9%
35 (游離形式)	2/1308/04/00965	A5	5.33 kg	98.5% 99.9%
36 (游離形式)	2/1308/04/00971	A6	24.0 kg	98.6% 99.2%
37 (游離形式)	2/1308/04/00985	A7	19.30 kg	98.8% 99.7%
40 (游離形式)中試批次	2015/1308/01139	A8	2.52 kg	99.7% 99.8%
44 (游離形式)GMP	2290/1308/01604	A8	2.88 kg	99.5% 99.8%
45 (游離形式)GMP	2290/1308/01605	A8	2.65 kg	99.5% 99.8%

*藉由HPLC測定(面積%)

程序A0

【0223】 在步驟3中，藉由添加正庚烷促進鹽酸鹽之沈澱。在步驟4中，藉助於環氧丙烷在四氫呋喃中釋放游離形式。接著用乙腈處理經沈澱之鹼，濾出且自2-丙醇再結晶。

A1：合成程序A0之修改

a)製備鹽酸鹽。不進行游離形式(步驟4)之釋放。

A2：合成程序A1之修改

b)在步驟3中使用己烷代替庚烷。未觀測到對產量及品質之顯著作

用。

A3：合成程序A2之修改

c)不在步驟3中使用己烷以促進鹽酸鹽之沈澱，僅用於洗滌濕性產物。未觀測到對產量及品質之顯著作用。

A4：合成程序A3之修改

d)在該方法中引入中間物4之純化程序。將中間物4溶解於二氯甲烷中且用碳酸鈉水溶液洗滌。接著將二氯甲烷更換為乙酸乙酯。起始物質2之對掌性純度較低(96.1%)，其中此修改使中間物4之對掌性純度增加。

A5：合成程序A4之修改

e)在步驟4中，自pH為5.6之鹼性氫氧化鈉水溶液獲得游離形式。濾出鹼且用水及2-丙醇洗滌。游離鹼顯示與HCl鹽類似之品質且釋放之產率為68%。

A6：合成程序A5之修改

f)在步驟3中，用甲苯洗滌濕性鹽酸鹽。此程序並未實施至下一操作中。

g)在步驟4中，進一步純化游離形式，溶解於經稀釋之鹽酸中且藉由添加pH為5.6之20%氫氧化鈉水溶液來沈澱。純化之產率增加至78%。

h)濕性鹼僅用水洗滌。

A7：合成程序A6之修改

i)在步驟3中，濕性鹽酸鹽不用甲苯洗滌。

A8：合成程序A7之修改

j)在步驟3中，在稀釋條件(8倍EtOAc而非3倍)中進行裂解。改良API之純度，且將該程序實施至下一操作中。

k)在步驟4中，在純化API之後(水洗滌之後)亦用乙醇洗滌濕性產物以移除大部分水且促進乾燥。

實例12(基於實例9)

製備GAL-101型I

【0224】 向裝配有頂置式攪拌器、溫度計及pH計之三頸4 L燒瓶中，將497.3 g(1.72 mol, 1 eq)之GAL-101((例如來自實例6及11，其純度根據IPC-HPLC為約98.5面積%)溶解於1380.0 mL水及173.5 mL濃HCl之混合物(1.97 mol, 1.15 eq)中。在5°C-10°C下攪拌混合物，且用405.0 mL之20% NaOH溶液將溶液之pH調節至5.6，維持在5°C-10°C下。在30分鐘之後，開始攪拌結晶且在0°C-5°C下攪拌所得懸浮液隔夜。

【0225】 藉由過濾收集沈澱物(GAL-101型II)。將所收集之GAL-101型II懸浮於1.5 L水中且加熱至30°C-35°C持續兩小時。開始時，固體部分溶解，接著再次沈澱。

【0226】 溶解度測試：經分離之沈澱物不溶於水(GAL-101型II向GAL-101型I之轉型完成)。

【0227】 將懸浮液冷卻至室溫(20°C-25°C)，過濾且用500 mL及1000 mL水洗滌，隨後接著在45°C-50°C下乾燥至恆重。

【0228】 產量：64.5%(321.0 g)

【0229】 純度：根據HPLC為99.81面積%。

【0230】 外觀：白色粉末。

【0231】 儘管已在本文中說明及描述本發明之某些特徵，但一般熟習此項技術者現將想到多種修改、替代、變化及等效方案。因此，應理解，隨附申請專利範圍意欲涵蓋如屬於本發明之真實精神內之所有此類修改及變化。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II，其係藉由在 $5.87(15.067)$ 、 $11.91(7.432)$ 、 $17.99(4.931)$ 、 $30.35(2.945)$ 之 2θ (d 值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵。

【請求項2】

如請求項1之型II，其展現如圖1中所示之FT-IR光譜。

【請求項3】

如請求項1之型II，其展現如圖2中所示之X射線粉末繞射圖。

【請求項4】

一種(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II，其係藉由具有斜方晶體系統及 $P 2_1 2_1 2_1$ 之空間群的單晶X射線繞射圖來表徵，其中該斜方晶體系統之維度為 $a=6.1316(2)\text{\AA}$ ； $b=9.1342(2)\text{\AA}$ ；且 $c=25.9213(7)\text{\AA}$ 。

【請求項5】

一種用於製備如請求項1之(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型II的方法，其包含

(a)將(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I與HCl水溶液混合以提供該化合物之溶液，其中該化合物之型I係藉由在 $6.75(13.095)$ 、 $10.19(8.678)$ 、 $11.76(7.524)$ 、 $13.56(6.531)$ 、 $17.68(5.017)$ 、 $18.63(4.764)$ 、 $20.15(4.407)$ 、 $22.08(4.026)$ 之 2θ (d 值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵；

(b)將該溶液冷卻至約 0°C - 5°C ，之後用鹼將該溶液之pH調節至約

5.6；

(c)在約0°C -5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及

(g)分離所得沈澱物，得到該化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之濃度為約5 M至約6 M。

【請求項8】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。

【請求項9】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之pH值為約3.0。

【請求項10】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與該HCl水溶液的量呈約1:3(w/w)之比率。

【請求項11】

如請求項5之方法，其中步驟(a)之該混合係在室溫下進行。

【請求項12】

如請求項5之方法，其中步驟(b)之該鹼為NaOH溶液。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該NaOH溶液為20% NaOH水溶液。

【請求項14】

如請求項5之方法，其中調節步驟(b)之該溶液之pH，同時將該溫度維持在約0°C -5°C。

【請求項15】

如請求項5之方法，其中攪拌步驟(c)之該溶液隔夜。

【請求項16】

如請求項5之方法，其中步驟(d)之該所得沈澱物係在預冷卻漏斗上藉由過濾分離。

【請求項17】

如請求項5之方法，其進一步包含藉由乾燥劑在0°C -5°C下乾燥經分離之沈澱物之步驟。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中該乾燥劑為P₂O₅。

【請求項19】

一種製備化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I的方法，該超純型I係藉由在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63 (4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之°2θ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該化合物之超純型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a)將如請求項1至4中任一項之型II與水混合以製備該化合物之型II的溶液；

(b)將該型II之溶液加熱至約30°C -35°C 且冷卻至室溫以產生沈澱物；
以及

(c)分離且洗滌該沈澱物，得到化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中步驟(b)之該加熱持續約2小時。

【請求項21】

如請求項19之方法，其進一步包含在該洗滌步驟(c)之後在約45°C -50°C 下乾燥之步驟。

【請求項22】

一種用於製備(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之超純型I的方法，該超純型I係藉由在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63 (4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 2θ (d值Å)角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵，其中該化合物之超純型I之純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，該方法包含

(a)將化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸與HCl水溶液混合以提供該化合物之溶液；

(b)將該溶液冷卻至約5°C -10°C，之後用鹼將該溶液之pH調節至約5.6；

(c)在約0°C -5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；

(d)分離所得沈澱物，獲得該化合物之型II；

(e)將步驟(d)之該化合物之型II與水混合以製備該化合物之型II的溶

液；

(f)將步驟(e)之型II之該溶液加熱至約30°C -35°C 且冷卻至室溫以產生沈澱物；以及

(g)分離且洗滌該沈澱物，得到該化合物之超純型I；其中視情況重複該洗滌步驟兩次或三次；以及

(h)視情況重複步驟(a)至(g)。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該混合係在室溫下進行。

【請求項24】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M。

【請求項25】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之濃度為約5 M至約6 M。

【請求項26】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。

【請求項27】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該HCl水溶液之pH值為約3.0。

【請求項28】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸與該HCl水溶液的量呈約1:3(w/w)之比率。

【請求項29】

如請求項22之方法，其中步驟(b)之該鹼為NaOH溶液。

【請求項30】

如請求項29之方法，其中該NaOH溶液為20% NaOH水溶液。

【請求項31】

如請求項22之方法，其中在約0℃-5℃下攪拌步驟(c)之該溶液隔夜。

【請求項32】

如請求項22之方法，其中步驟(f)之該加熱持續約2小時。

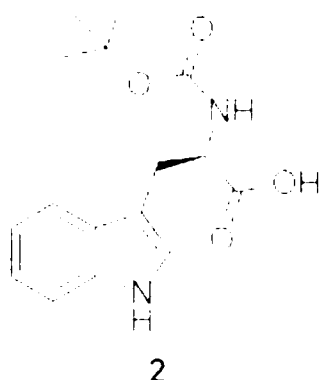
【請求項33】

如請求項22之方法，其進一步包含在該洗滌步驟(g)之後在約45℃-50℃下乾燥之步驟。

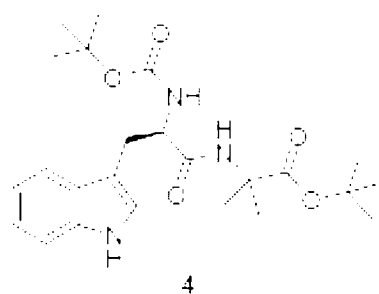
【請求項34】

如請求項22之方法，其中步驟(a)之該化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸係藉由包含以下之步驟來製備

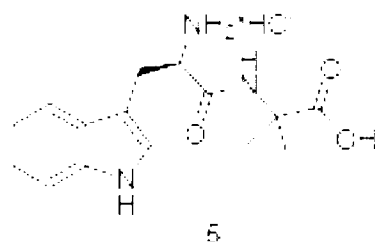
(a) 在 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物(DMTMM)之存在下使化合物(2)



與2-胺基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b)用氯化氫氣體自化合物4移除Boc基團，得到化合物(5)；以及



(c)提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸。

【請求項35】

如請求項34之方法，其視情況進一步包含藉由以下來純化來自步驟(c)之該化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸的步驟

(a)使化合物(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸溶解於5M HCl中以提供該化合物之HCl溶液，且加以過濾；

(b)藉由10% NaOH水溶液將經過濾溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到沈澱物；以及

(c)用水及乙醇洗滌該沈澱物，且加以乾燥。

【請求項36】

一種(R)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2甲基丙酸之型I，其純度根據IPC-HPLC為約99.70面積%至約99.999面積%，其中該化合物之型I係藉由在6.75(13.095)、10.19(8.678)、11.76(7.524)、13.56(6.531)、17.68(5.017)、18.63(4.764)、20.15(4.407)、22.08(4.026)之 $^{\circ}2\theta$ (d值Å)

角處呈現峰值之X射線粉末繞射圖來表徵。

【請求項37】

一種組合物，其包含如請求項36之型I及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項38】

如請求項37之組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含羥丙基倍他環糊精(hydroxypropylbetadex)、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

【請求項39】

一種配製物，其包含如請求項36之型I、羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素，其中該配製物係呈眼用配製物之形式。

【請求項40】

一種組合物，其包含如請求項1至4中任一項之型II及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項41】

如請求項40之組合物，其中該醫藥學上可接受之載劑或賦形劑包含羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素。

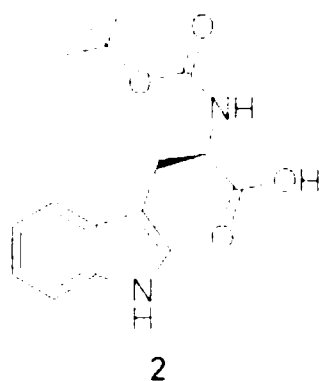
【請求項42】

一種配製物，其包含如請求項1至4中任一項之型II、羥丙基倍他環糊精、檸檬酸單水合物、檸檬酸鈉二水合物、甘油及羥丙甲纖維素，其中該配製物係呈眼用配製物之形式。

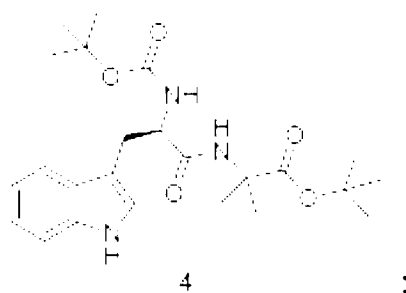
【請求項43】

一種用於製備如請求項1之(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II的方法，其包含

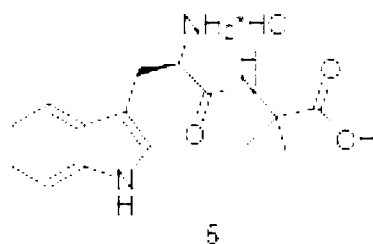
(a) 在 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基嗎啉氯化物 (DMTMM)之存在下使化合物(2)



與2-胺基異丁酸第三丁酯(3)反應，得到化合物(4)



(b)用氯化氫氣體自化合物(4)移除Boc基團，得到化合物(5)；



(c)提供化合物(5)於水中之溶液且將該溶液之pH調節至約5.5-5.7，得到沈澱物；

(d)將來自步驟(c)之該沈澱物與HCl水溶液混合以提供溶液；

(e)將步驟(d)之該溶液冷卻至約0°C -5°C，之後用20% NaOH水溶液

將該溶液之pH調節至約5.6

(f)在約0°C -5°C 下攪拌該溶液直至完成沈澱；以及

(g)分離所得沈澱物，得到化合物(*R*)-2-[2-胺基-3-(吡啶-3-基)丙醯基胺基]-2-甲基丙酸之型II。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中步驟(d)之該HCl水溶液之濃度為約3 M至約6 M。

【請求項45】

如請求項43之方法，其中步驟(d)之該HCl水溶液之pH值為約3.0至約3.5。

【請求項46】

如請求項43之方法，其中步驟(d)之該HCl水溶液之pH值為約3.0。

【請求項47】

如請求項43之方法，其中攪拌步驟(f)之該溶液隔夜。

【請求項48】

如請求項43之方法，其中步驟(g)之該所得沈澱物係在預冷卻漏斗上藉由過濾分離。

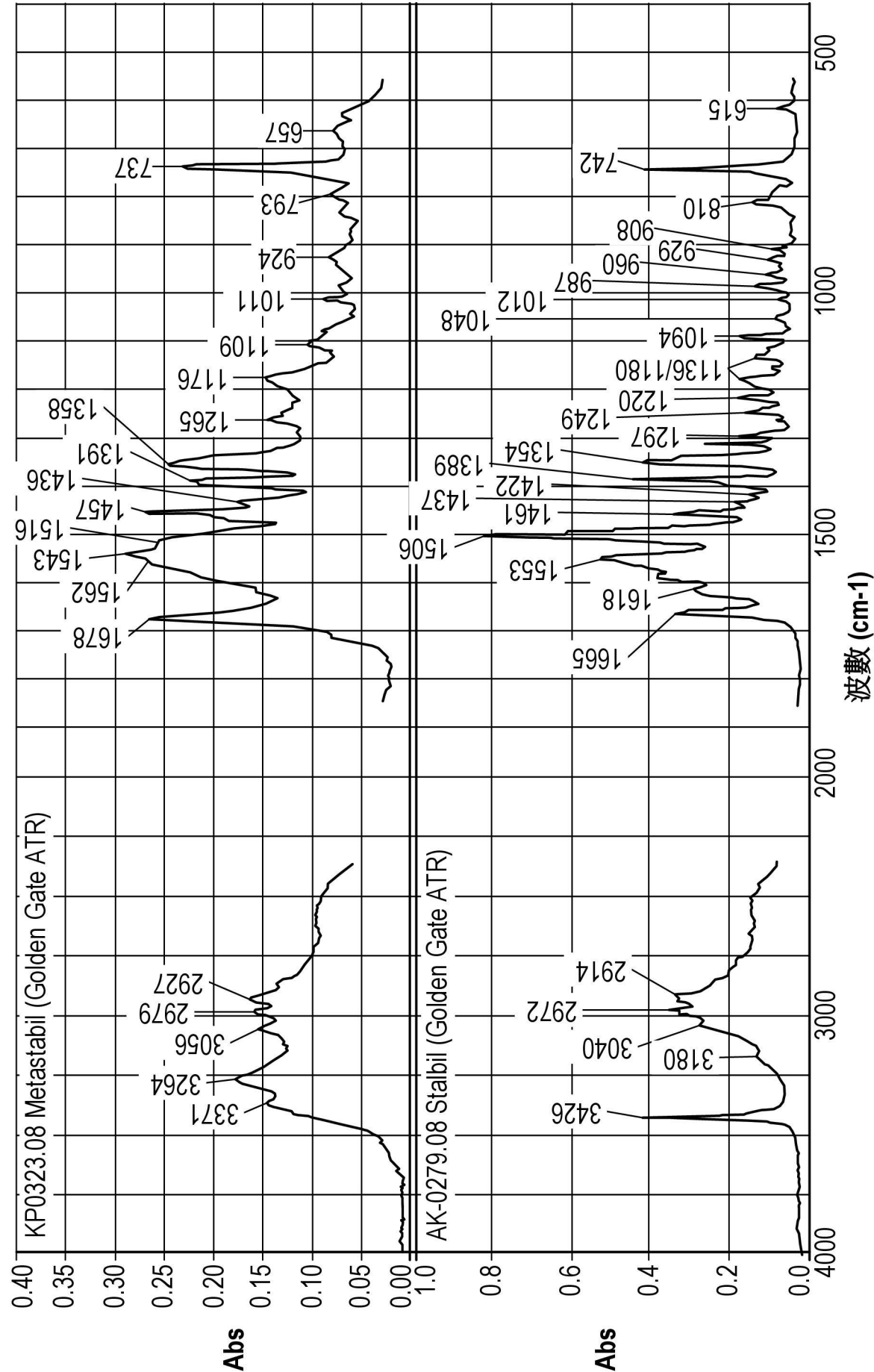
【請求項49】

如請求項43之方法，其進一步包含藉由乾燥劑在0°C -5°C 下乾燥步驟(g)之經分離之沈澱物的步驟。

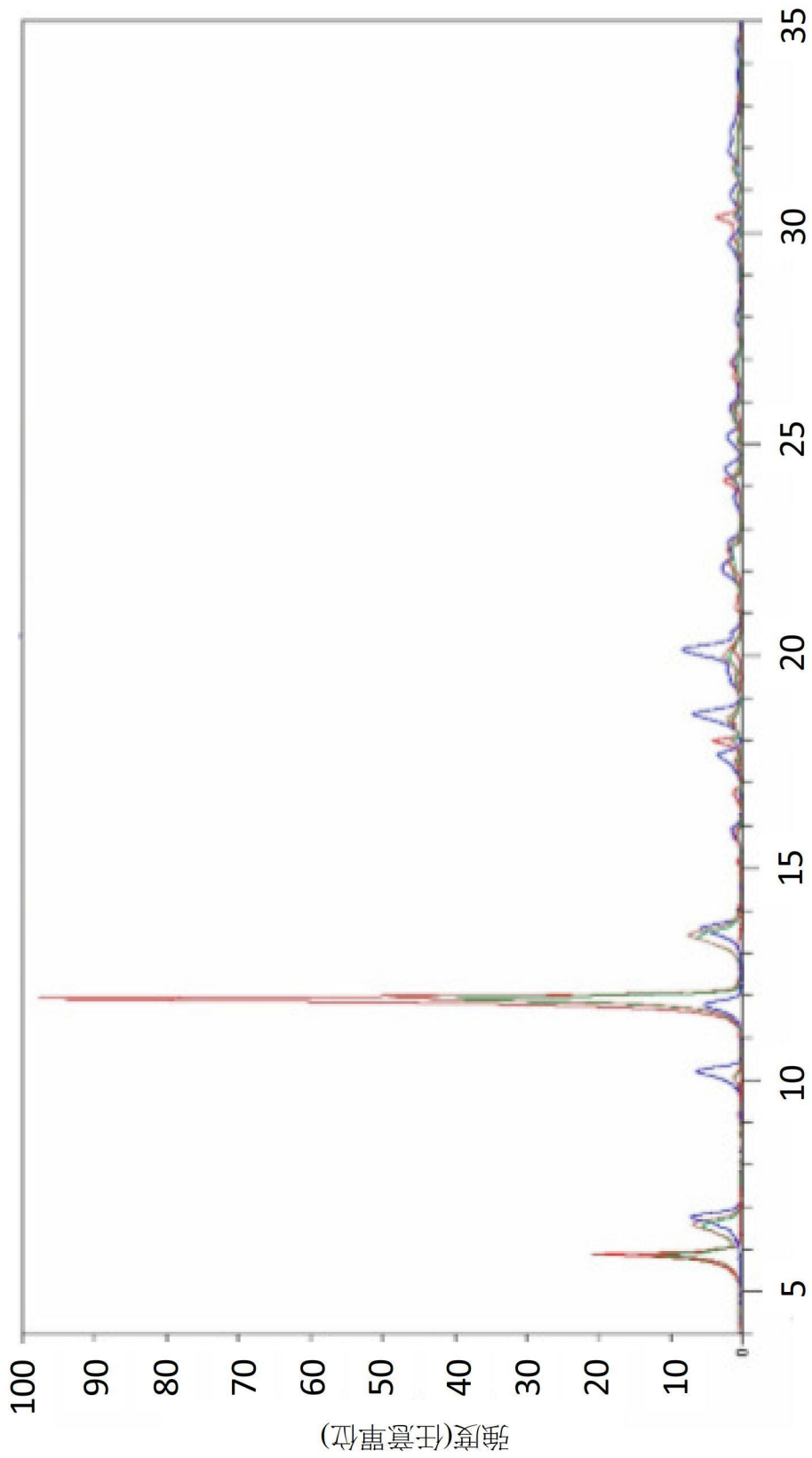
【請求項50】

如請求項49之方法，其中該乾燥劑為P₂O₅。

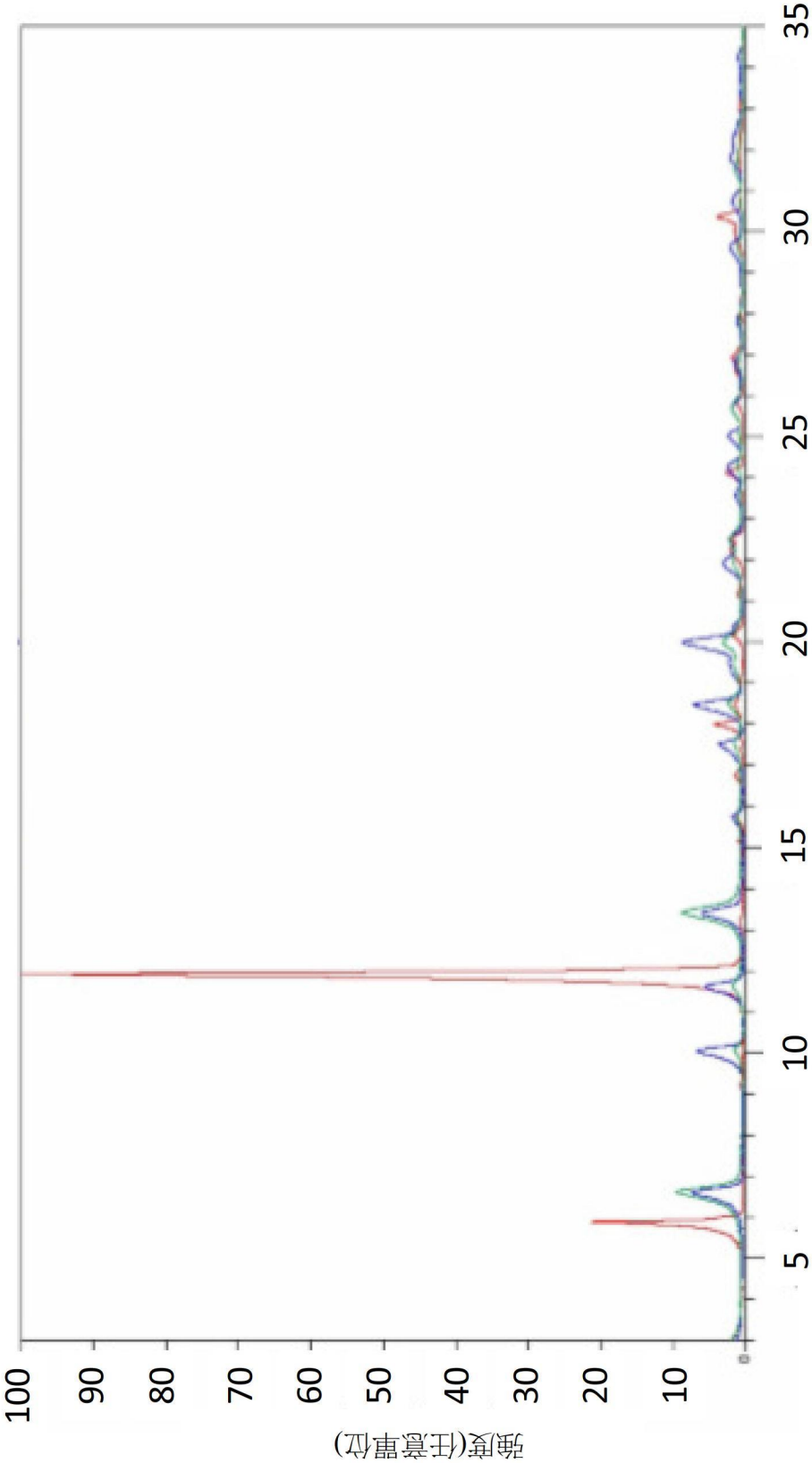
【發明圖式】



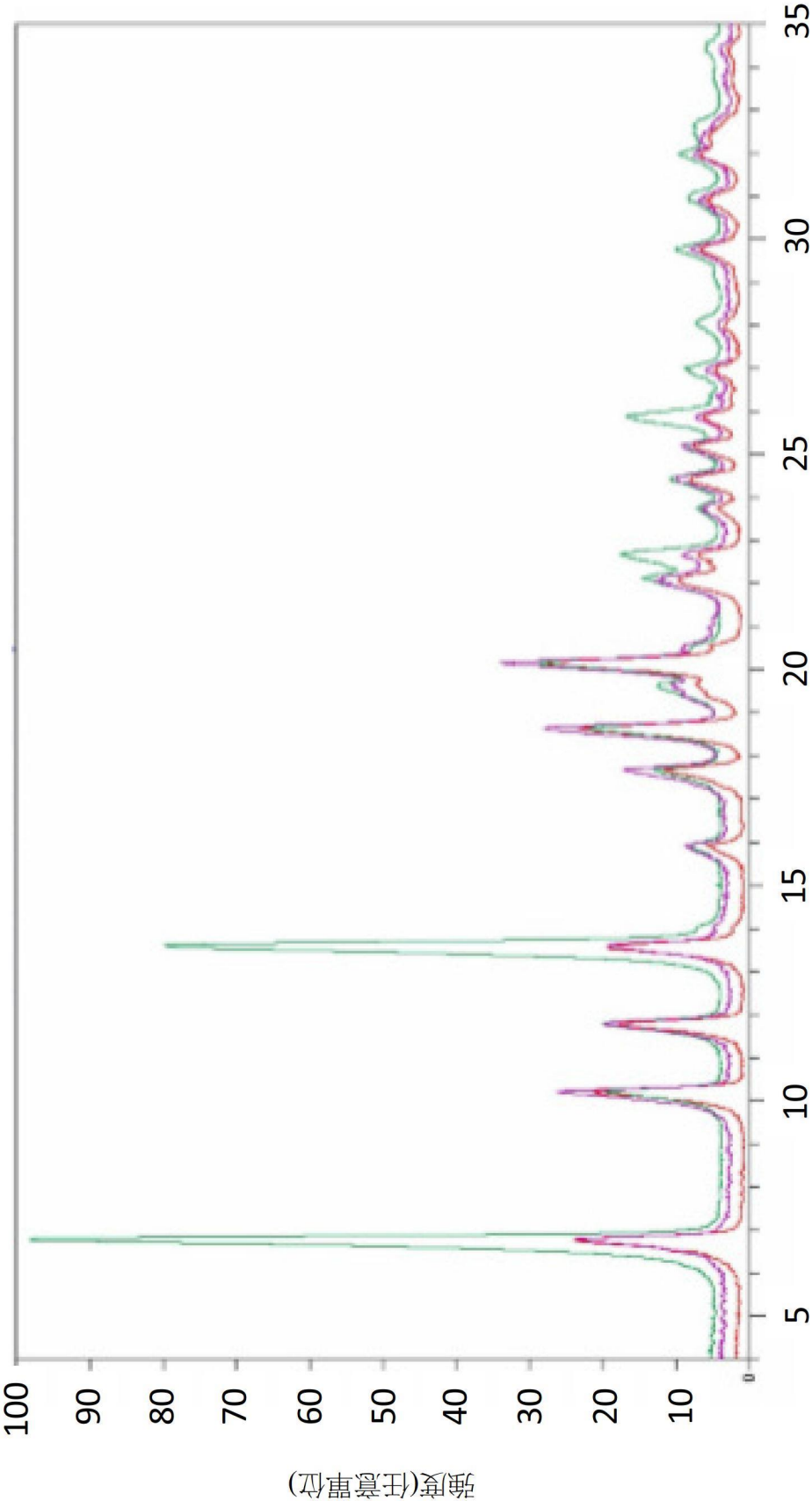
【圖1】



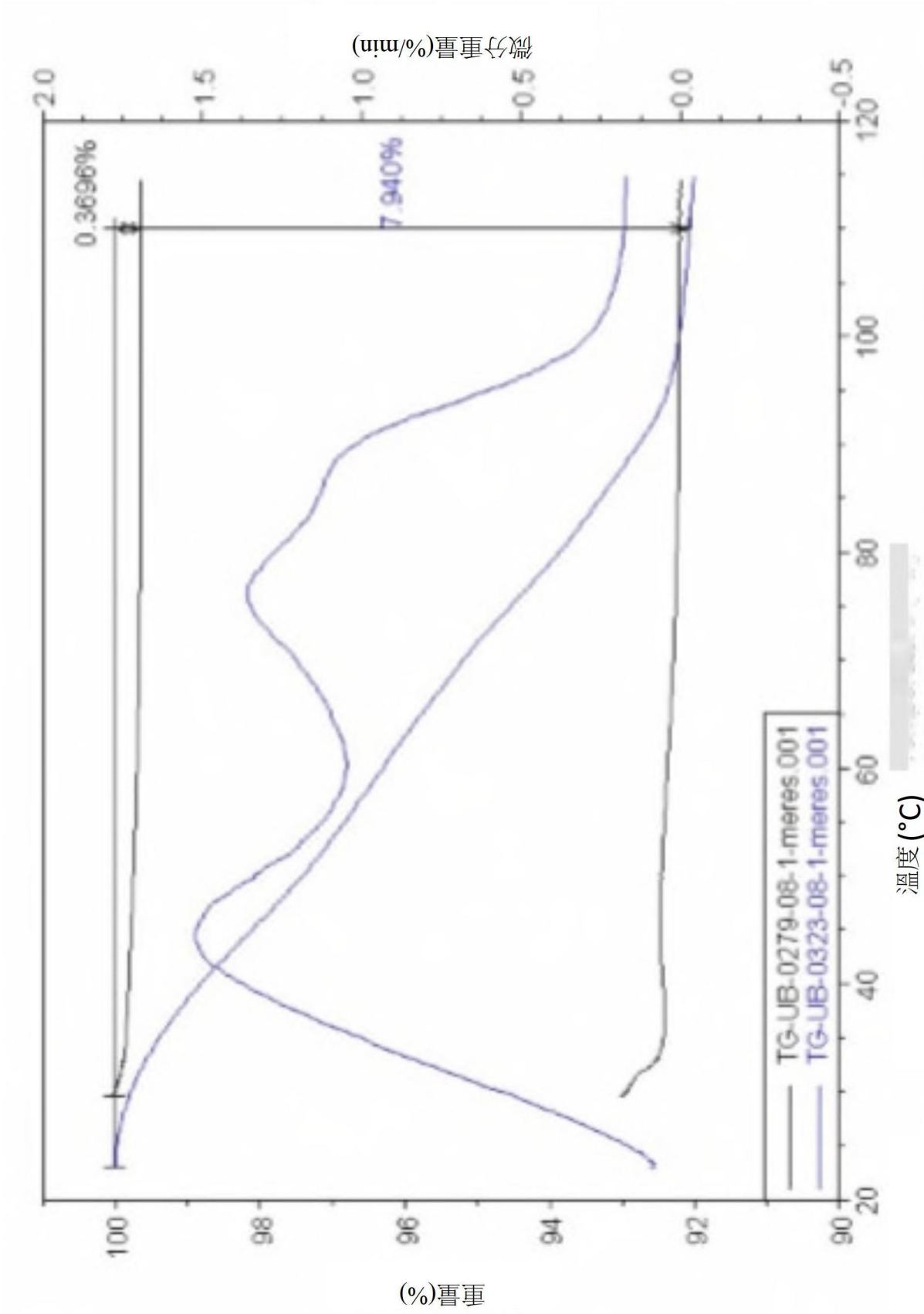
【圖2】



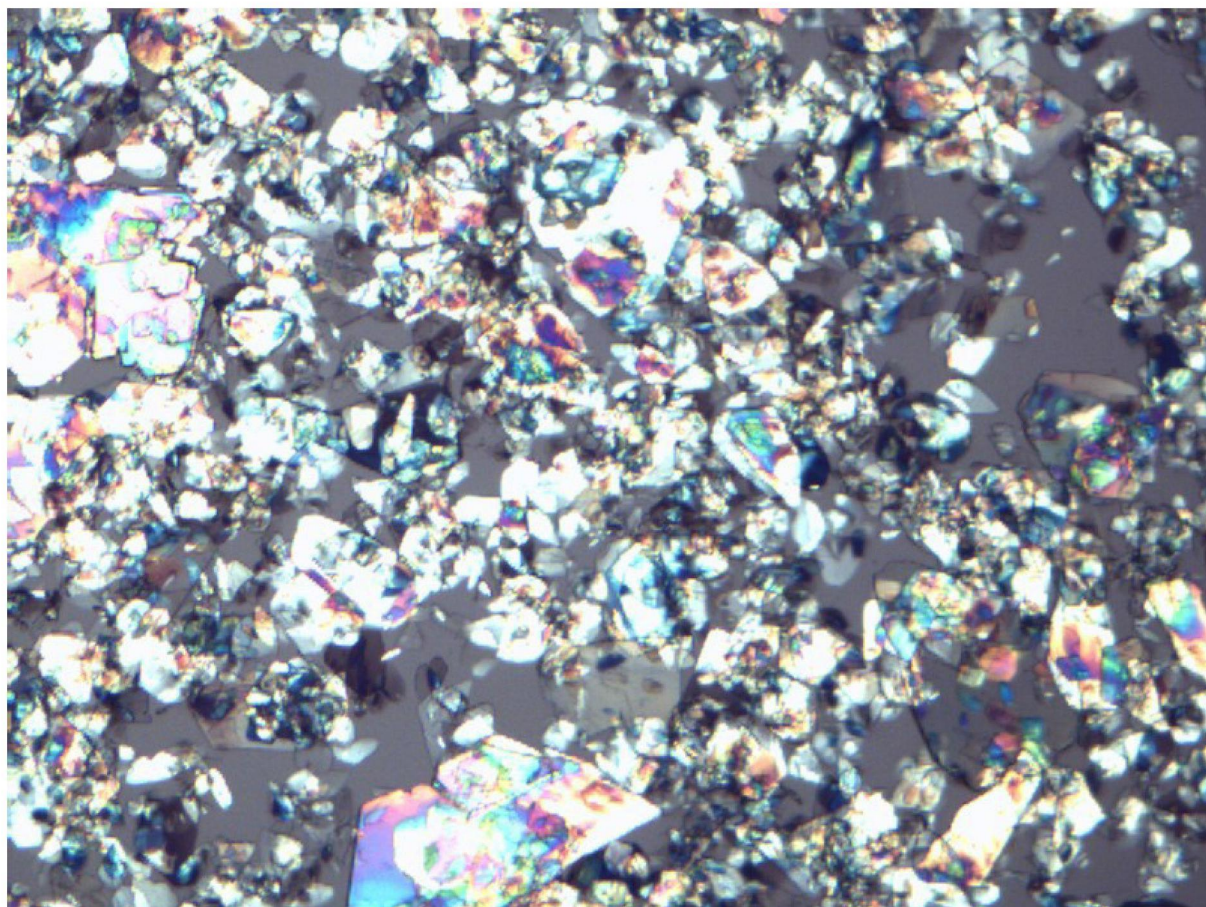
【圖3】



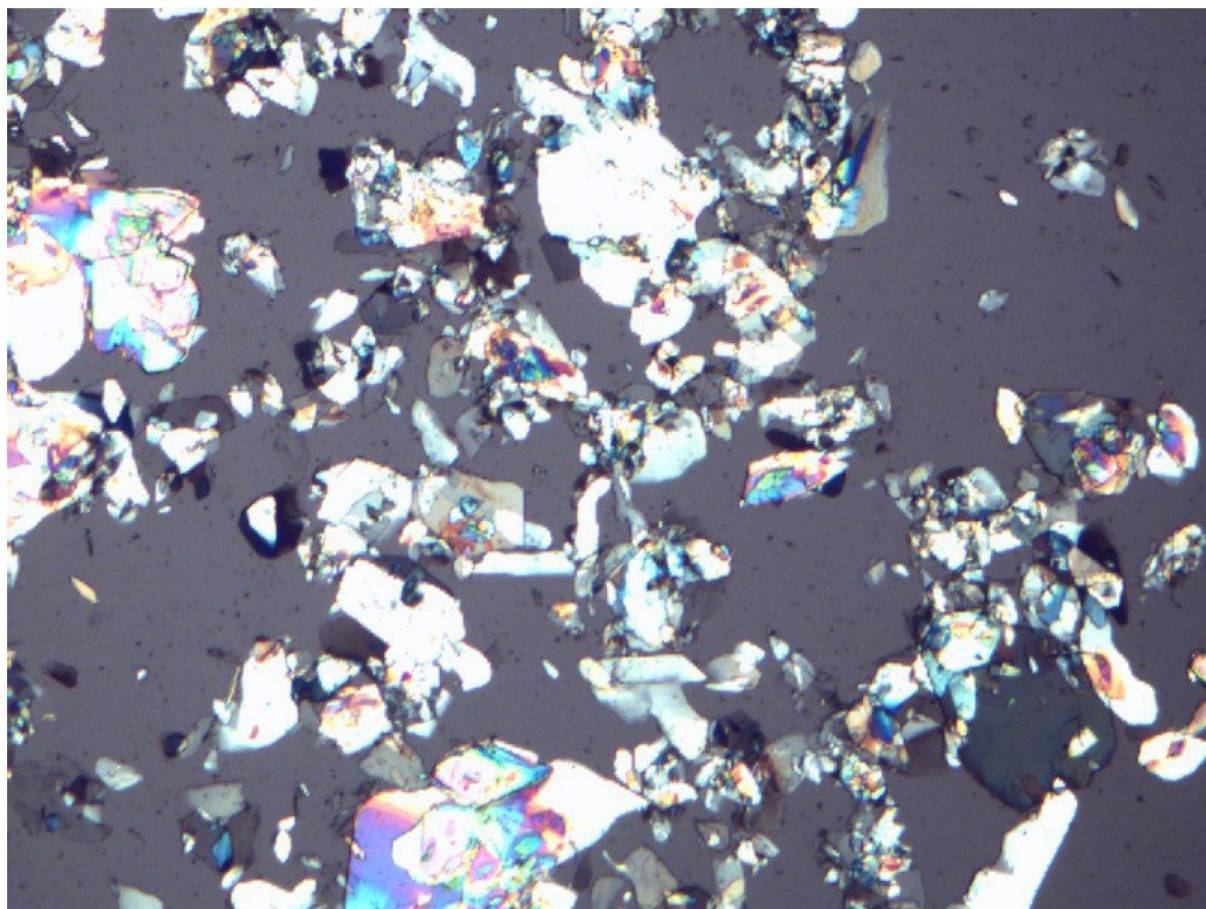
【圖4】



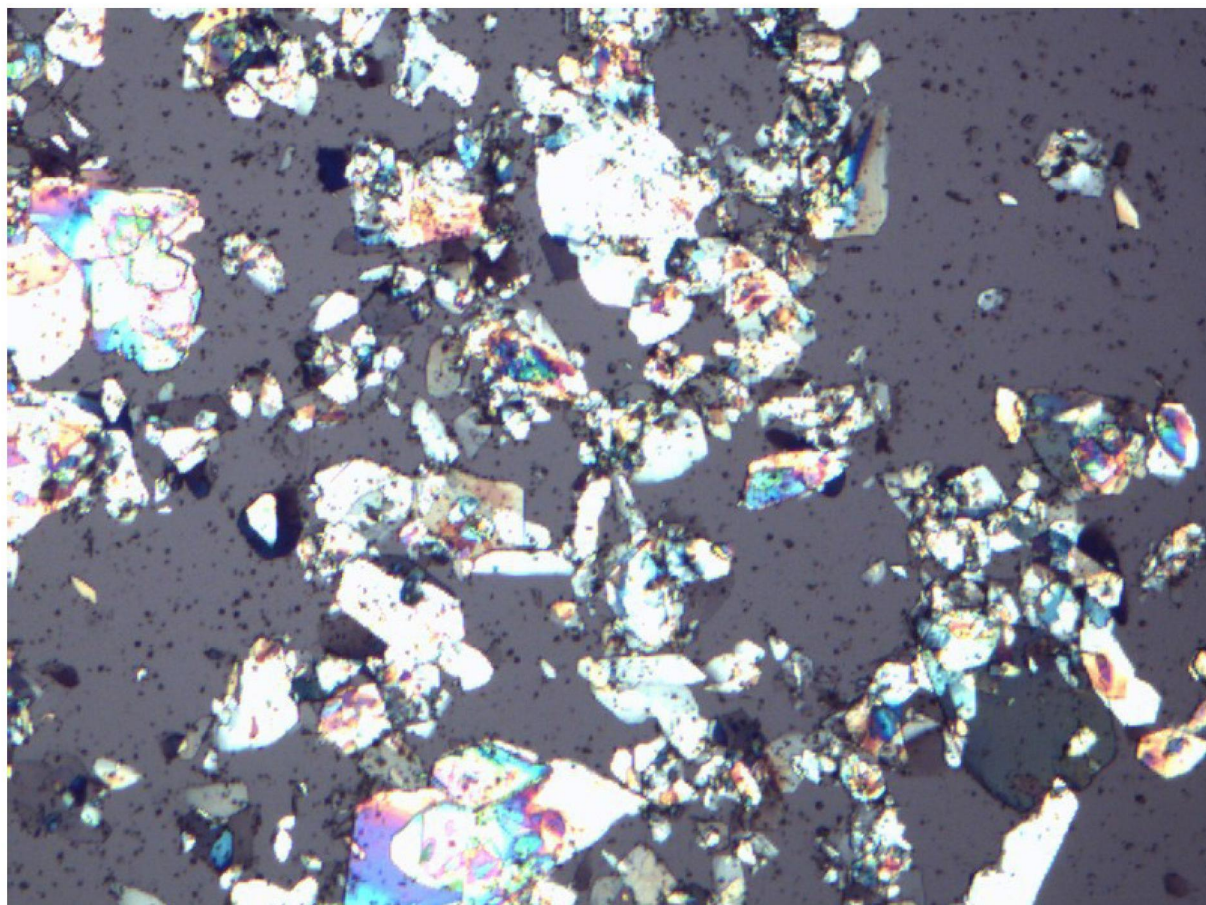
【圖5】



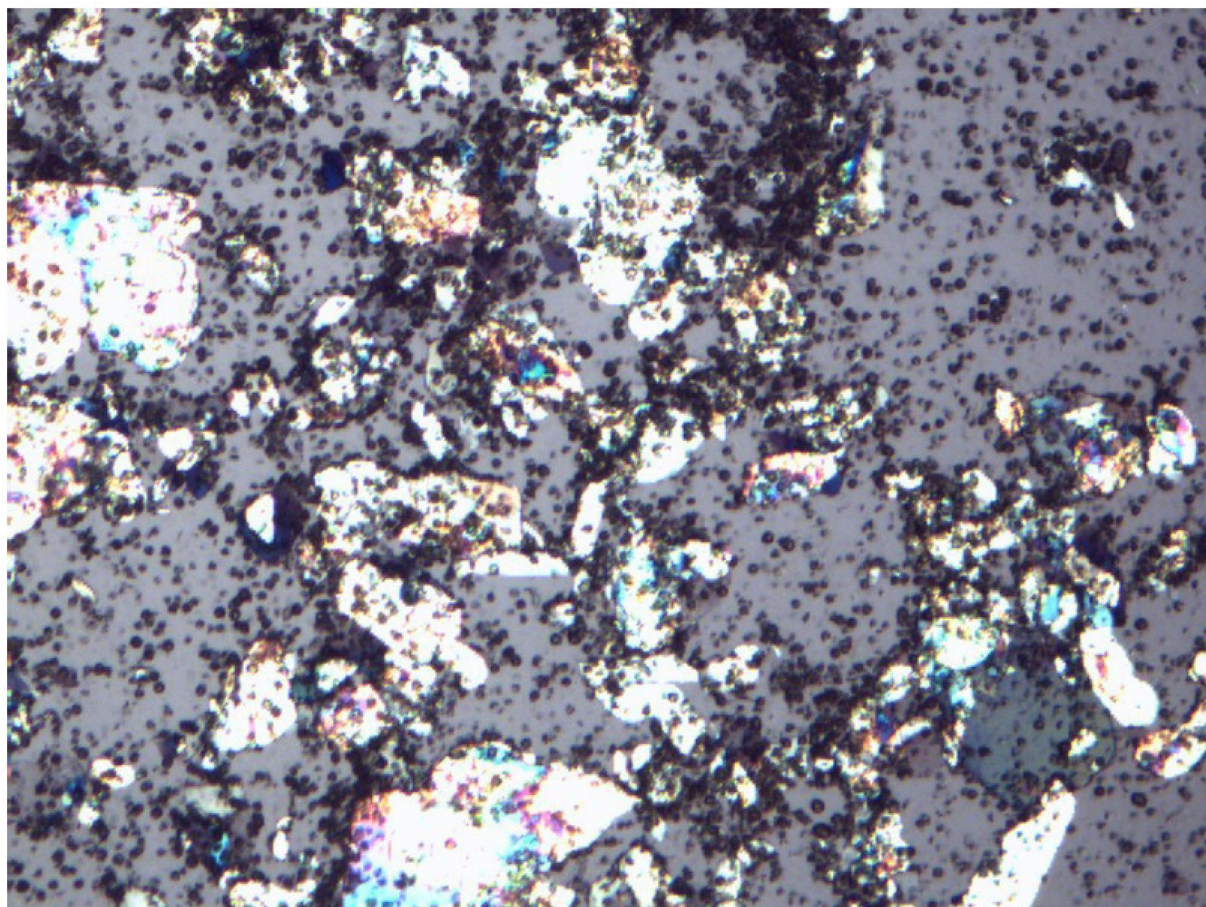
【圖6】



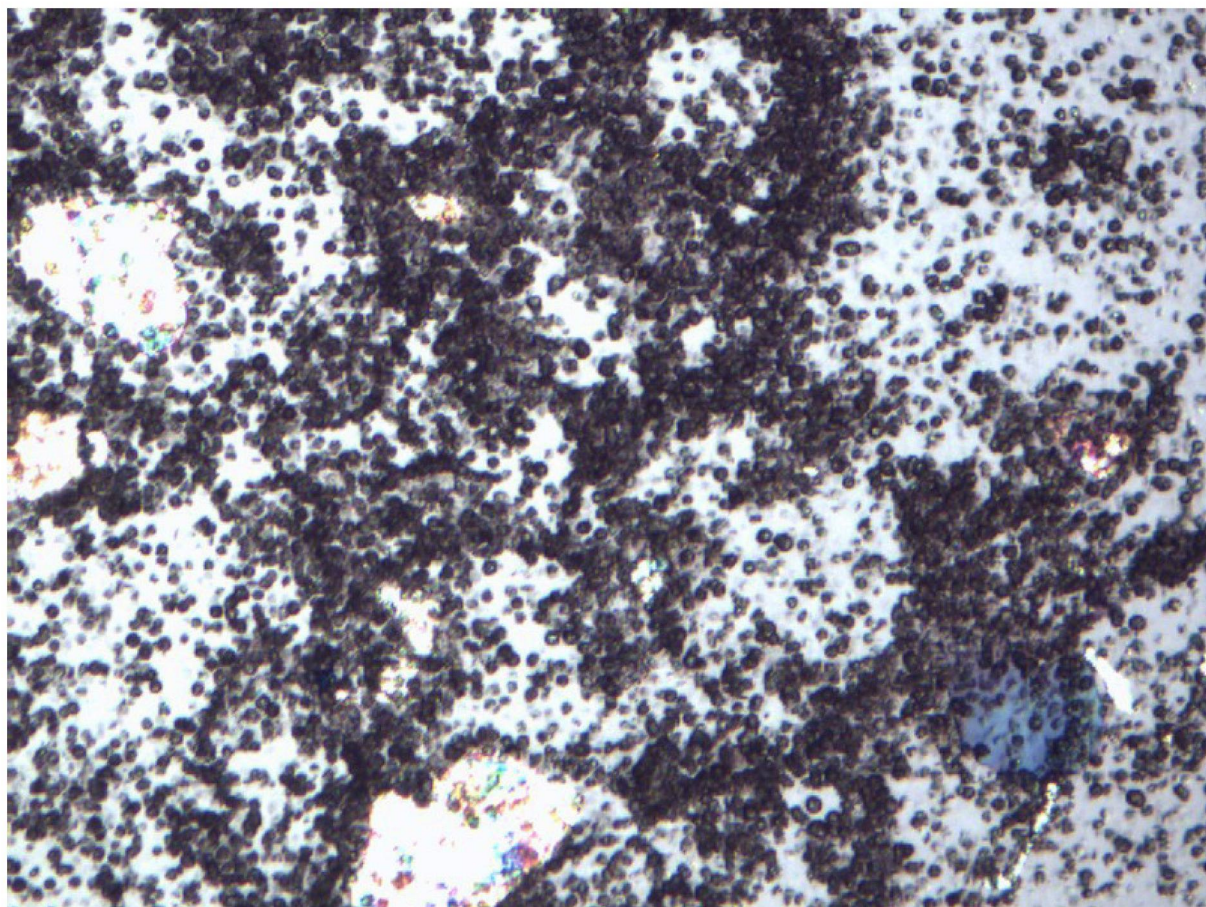
【圖7】



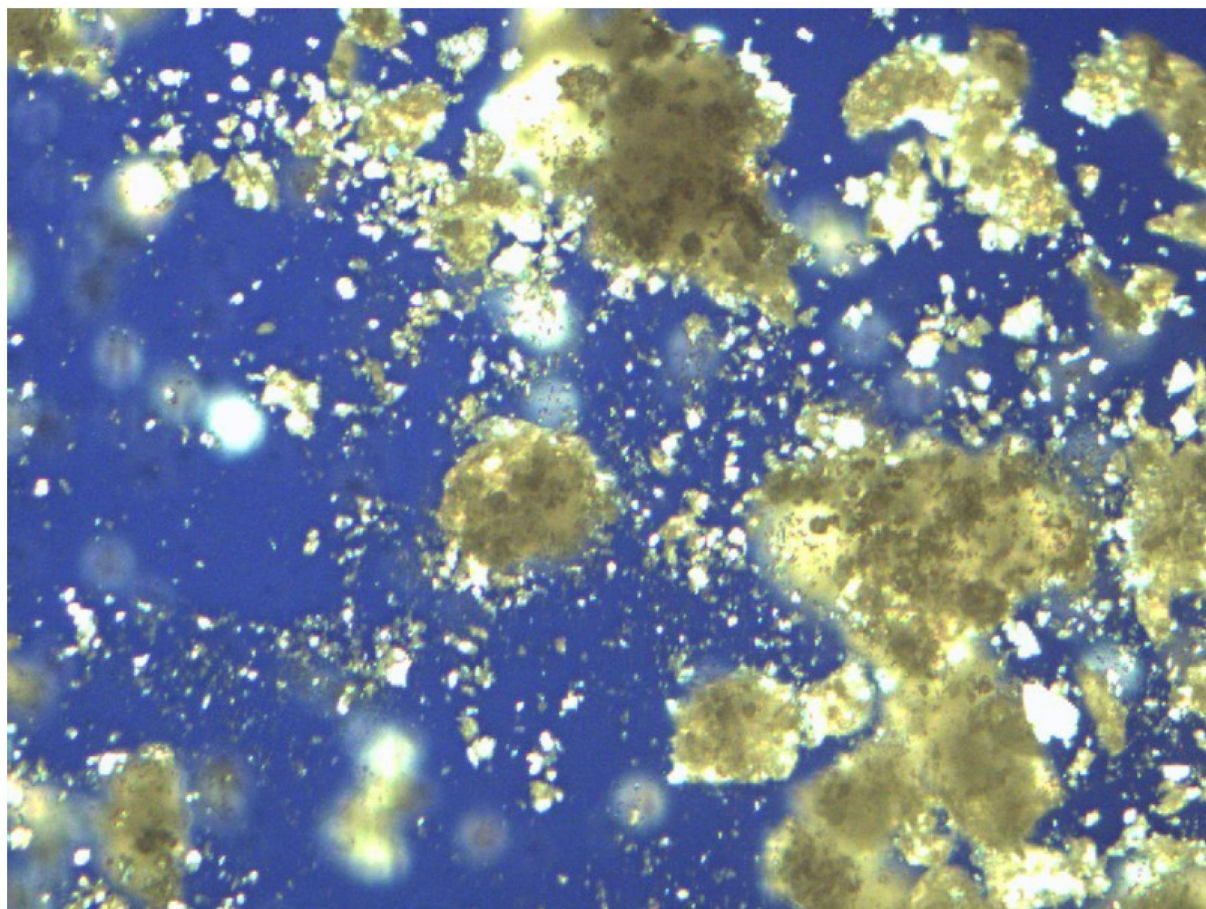
【圖8】



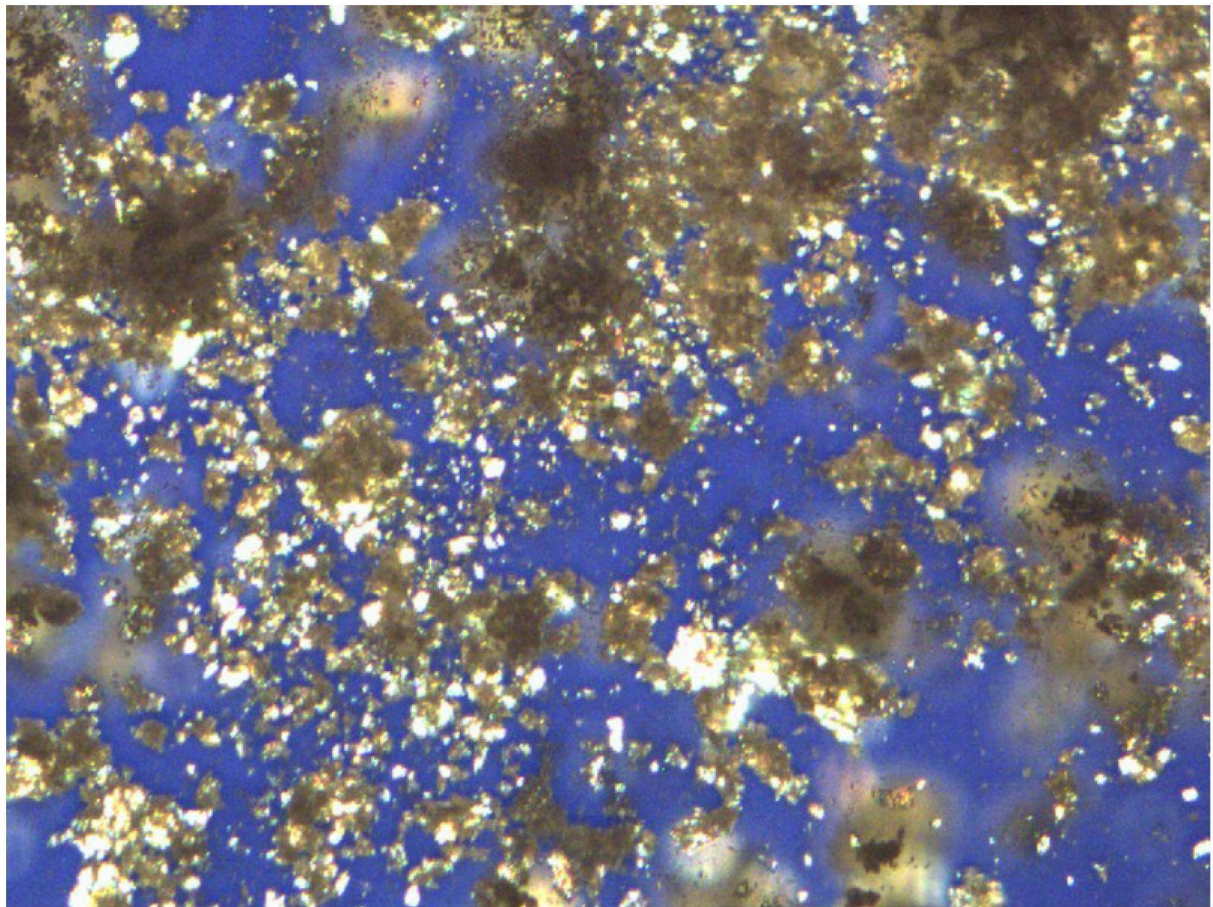
【圖9】



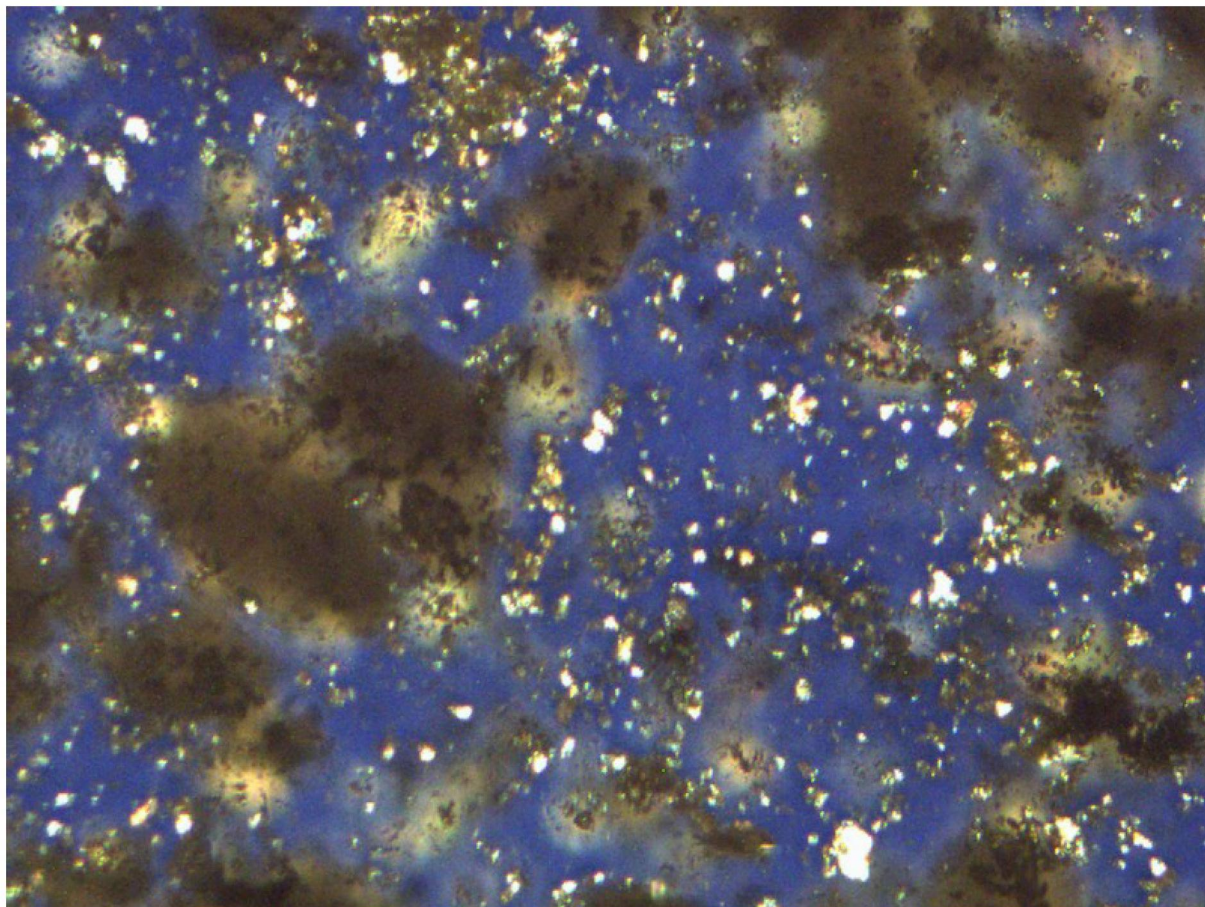
【圖10】



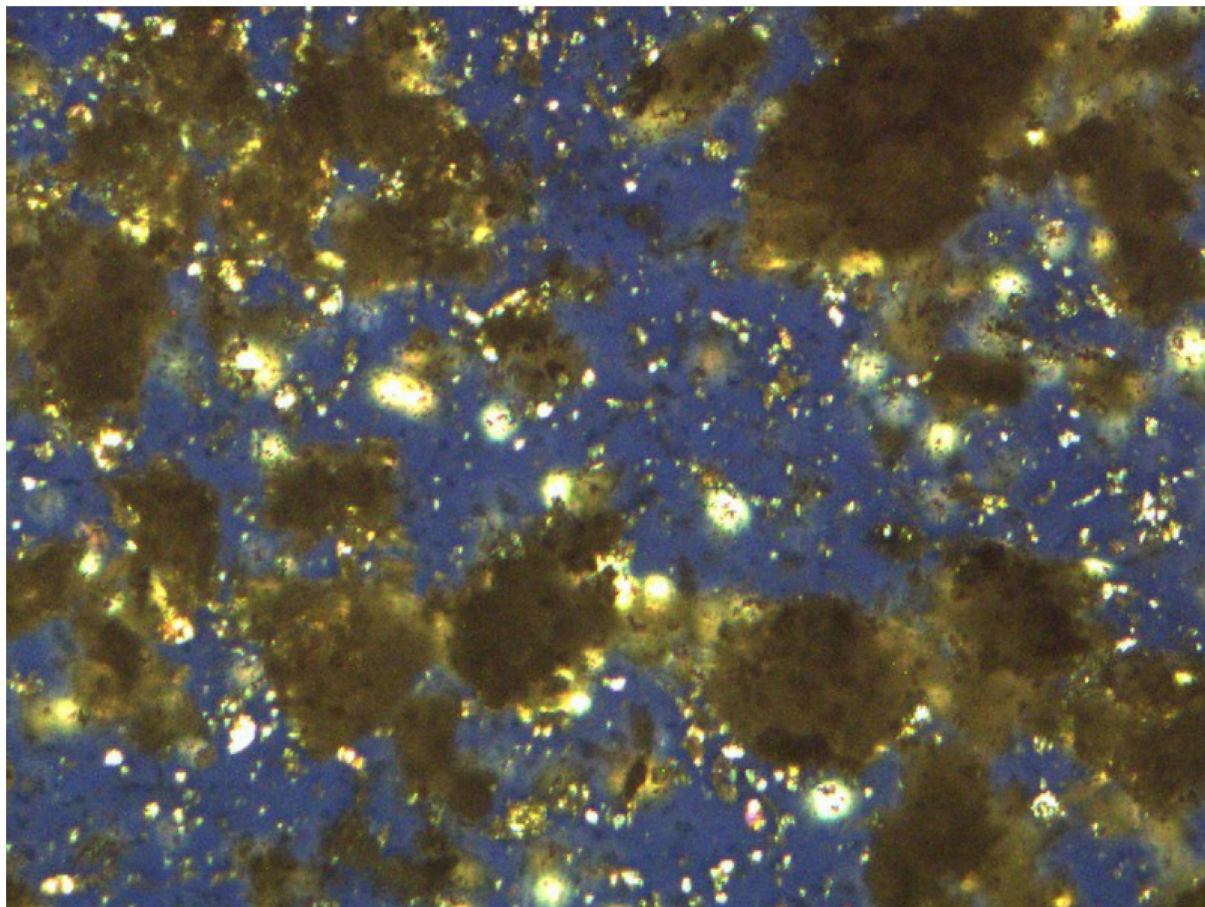
【圖11】



【圖12】



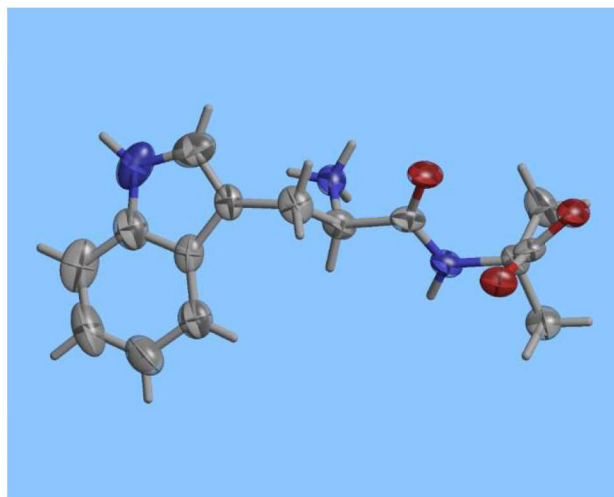
【圖13】



【圖14】



【圖15】



【圖16】